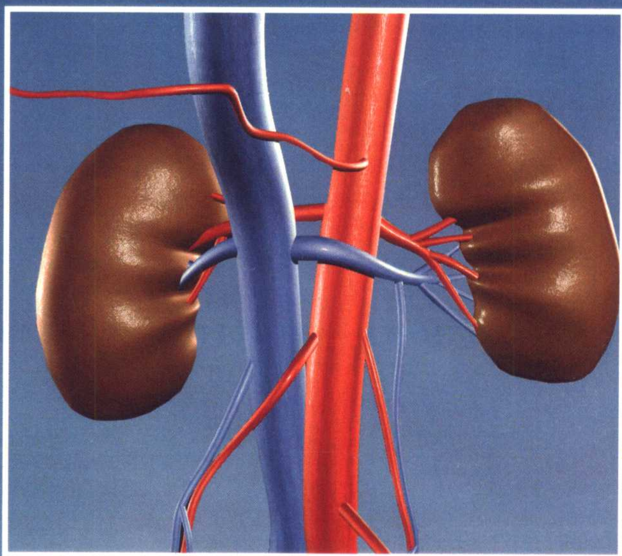
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

SINDROMUL NEFROTIC LA COPII. ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TRATAMENT

ANGELA CIUNTU



Chișinău 2016

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE
”NICOLAE TESTEMIȚANU”

SINDROMUL NEFROTIC LA COPII. ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TRATAMENT

ANGELA CIUNTU

Chişinău 2016

CZU: 616.61-053.2-08
C 55
Lucrarea este aprobată de Consiliul Ştiinţific al IP USMF ”Nicolae Testemiţanu”,
proces verbal N3 din 25.03.2015

Recenzenţi: Eva Gudumac dr.hab.şt.med.,prof.univ., acad. AŞ RM, Om Emerit
Gheorge Ghidirim dr.hab.şt.med.,prof.univ., acad. AŞ RM, Om Emerit
Valentin Ţurea dr.hab.şt.med.,prof.univ.

Redactor: Sofia Fleştor
Machetare computerizată: Guba Alexandru

Descriere CIP a Camerei Naţionale a cărţii
Ciuntu, Angela.
Sindromul nefrotic la copii. Aspecte clinico-paraclinice şi tratament / Angela Ciuntu ; IP Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". – Chişinău : S. n., 2016 (Tipogr. "Paradis Media"). – 165 p.
Bibliogr.: p. 139-165. – 100 ex.
ISBN 978-9975-3096-0-8.
616.61-053.2-08
C 55

ISBN 978-9975-3096-0-8.

CUPRINS

PREFAȚĂ

Lucrarea pe care o prezentăm se referă la sindrom nefrotic - afecțiune renală întâlnită frecvent în patologia urinară.

Prin evoluția sa la nivelul rinichilor este unul din organele, care suferă prin lipsa apariției de oxigen în tulburările hemodinamice, etc.

Conform statisticelor oficiale mortalitatea și invaliditatea în patologia dată este în permanentă ascensiune.

Astfel actualitatea problemei abordate este determinată nu numai de creșterea continuă a morbidității, evoluției clinice dominante, de severitatea sindromului nefrotic acut, cât de modificările funcționale, morfologice și umorale, cu tendința de recidivare, acutizări frecvente, procentul înalt de cronicizare și invalidizare.

Marea majoritate a pacienților consultă medicul în stadiile de decompesare a bolii.

Actualmente există o multitudine de studii științifice consacrate profilaxiei și tratamentului sindromului nefrotic la copii, iar prin complicațiile ei ea rămâne o problemă departe de a fi rezolvată.

În concordanță cu concepțiile actuale din nefrologie afectarea renală a fost prezentă sub forma unor sindroame clinico-biologice principale (sindromul nefritic acut, sindromul nefrotic, rapid progresiv sau cronic) și au fost încadrate în formele anatomoclinice. Acest mod de abordare oferă posibilitatea stabilirii unui diagnostic exact, în conformitate cu cunoștințele și progresele actuale ale nefrologiei clinice, oferind totodată o orientare prognostică și terapeutică corespunzătoare. Lucrarea se bazează pe un bogat material de studii din domeniul nefrologiei fiind redactată prin colaborarea experienței personale cu numeroase date recent publicate în nefrologie.

Sper, că problema abordată în această monografie, bazată pe o bogată experiență în domeniul nefrologiei pediatrice însoțită de o iconografie originală, adaptată cercetărilor contemporane va contribui de a suplimenta informația în sindromul nefrotic la copii și într-o anumită măsură va contribui la îmbogățirea experienței clinice, a studenților, medicilor rezidenți, medicilor de familie, nefrologilor, etc.

ABREVIERI

Ac – anticorpi
ACR - afecţiunile cronice renale
ADH - hormon antidiuretic
AgHBs - antigen HBs
AJG - aparatul juxtaglomerular
ANCA - anticorpi anti-neutrofili citoplasmatici
ART - afecţiune renală terminală
ASG – antihialuronidaza
ASLO – antistreptolizina
BCR - boală cronică renală
BDD - boala depozitelor dense
C3 - complement C3
CE - celule endoteliale
CIC – complexe imune circulante
CM - celule mezangiale
CNI - inhibitorii calciuneurinei
CsA – ciclosporina A
FCP - factorul de creştere plachetar
FR -recidive frecvente
FAN – factor atrial natriuretic
GC - glucocorticosteroizi
GM - greutate moleculară
GN – glomerulonefrită
GNA – glomerulonefrită acută
GNM - glomerulonefrita membranoasă
GNMP - glomerulonefrită membrano-proliferativă
GNRP - glomerulonefrită rapid progresivă
GSFS - glomeruloscleroză focal-segmentară
HTA – hipertensiune arterială
HVC - hepatita Virală C
I/v – intravenos
IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei
LES - lupus eritematos sistemic
LDP – lipodistrofia parţială
LRA - leziune renală acută
MBG - membrana bazală glomerulară
MM - matrice mezangială
MMF - micofenolat mofetil

MP - metilprednisolon
ND - nedeterminat
NG - nefropatii glomerulare
NG IgA - nefropatie glomerulară cu depozite de IgA
NM - nefropatie membranoasă
PDF – produșii de degradare a fibrinogenului
P/o - per os
PBR - puncție biopsie renală
RFG - rata filtrației glomerulare
PMN – polimorfonucleare
RR - risc relativ
SCR – studii clinice randomizate
SD – steroiddependență
SN - sindrom nefrotic
SNI - sindrom nefrotic ideopatic
SNSD - sindrom nefrotic steroiddependent
SNSM - sindrom nefrotic cu schimbări minimale
SNSR - sindrom nefrotic steroidrezistent
SNSS - sindrom nefrotic steroidsensibil
SRAA - sistemul renin angiotenzin aldosteron
TC - tomografie computerizată
USG - ultrasonografie
VSH - viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Înainte de a detaila diferite afecţiuni ale aparatului reno-urinar la copii, trebuie stabilite principii, care constituie baza formulării diagnosticului.

Primul principiu implică necesitatea de a face un efort minuţios de diagnosticare, preponderent cu ajutorul anamnezei, al examenului clinic. Durerile abdominale, vărsăturile sunt simptoame care apar destul de frecvent ca manifestări incipiente ale unor stări febrile prin infectări bacteriene sau virale, în special la copii.

Afecţiunile majore ale rinichilor pot fi însoţite de edeme, HTA, oligoanurie, vărsături, disfuncţii abdominale. Această situaţie poate apărea în glomerulonefrita acută, glomerulonephrita cronică, boala polichistică renală, în pionefroze etc.

În astfel de cazuri, simptomele generale predomină, sunt mai manifeste decât semnele locale.

Tocmai această discrepanţă îl poate ajuta pe clinicianul observator să se orienteze corect spre diagnostic.

În alte cazuri, dacă există dubii, simptomatologiea fiind mai puţin clară, medicul examinator trebuie să discute problemele pacientului în consult cu un coleg practician, înainte de a decide conduita terapeutică. Există unele situaţii, când simptomele sunt incerte, sugerând o posibilă evoluţie spre ameliorare spontană, care ar justifica o conduită de aşteptare, de temporizare, dar numai cu condiţia ca pacientul să fie supravegheat cu atenţie şi la intervale frecvente, în special în condiţiile de spital.

Este demonstrat, că numai prin efectuarea unei anamneze minuţioase şi prin examinare fizică completă se poate propune un diagnostic demn de a fi luat în considerare şi numai dacă s-au recunoscut stadiile precoce ale bolii şi observate cele dintâi simptome.

Un diagnostic fulger, făcut rapid, poate fi magnific, dar nu este temeinic. Impresionează, dar este nesigur, chiar periculos. Procesul deductiv şi cel inductiv iniţiate corect de la fapte şi observaţii reale, necesare pentru formarea unor opinii clare, asigură medicului observator al pacientului o bună descoperire în ce priveşte diagnosticul pozitiv.

Soluţia ideală a acestei probleme este, că bolnavul să fi luat în primire, cât mai repede posibil, de către un medic nefrolog, care după un examen fizic pertinent va indica explorări paraclinice. Este demonstrat că dacă însă se vor face examinări paraclinice de către medicii fără experienţă, se va ajunge la o întârziere nejustificată a diagnosticului.

Examinările ultrasonografice, radiologia, testele de laborator, TC, etc. completează, dar nu vor putea compensa o anamneză superficială sau incomplectă şi examinarea fizică. Examenul fizic al pacientului, al abdomenului este de multe ori imperfect, deoarece practicianul nu ţine cont de importantul principiu de aplicare a cunoştinţelor sale de anatomie. În fiecare caz este necesar de a se cultiva obişnuinţa de a gândi anatomic.

Cunoaşterea relaţiilor anatomice dintre structurile abdominale, retroperitoniale, torace, pelviene constituie un avantaj pentru medicul examinator.

Aplicarea datelor anatomice face diagnosticul mai interesant şi mai raţional.

Cunoaşterea datelor de anatomie ajută la localizarea proceselor inflamatorii,iar pentru leziunile vescerale obstructive, aplicarea cunoştinţelor de fiziologie şi patologie joacă un rol nu mai puţin important. În pragul celui dea treilea mileniu medicina nu şi-a epuizat incomplect posibilitatea şi există speranţe de a realiza în viitor un diagnostic şi tratament la nivel celular şi genetic.

Şcoala din R.Moldova în ultimele decenii sa înscris în această continue ascendenţă. Este cert că întroducerea pe scară largă a tehnologiilor noi de diagnostic în patologiile reno-urinare a constituit un mare progres terapeutic.Totodată unele mecanisme patofiziologice a afecţiunilor sistemului reno-urinar sunt încă incomplect cunoscute. Patologiile sistemului reno-urinar în mod cert trebue nu numai recunoscute, diagnosticate dar şi tratate promt pentru a preveni asocierea complicaţiilor, de a diminua invalidizarea şi de a ameliora calitatea veţii pacienţilor.

CAPITOLUL I
EMBRIOLOGIA, ANATOMIA ŞI HISTOLOGIA RINICHIULUI

Formarea aparatului urinar începe în sens craniocaudal din a treia săptămână de viaţă intrauterină, prin apariţia succesivă a trei structuri bilaterale pronefrosul, mezonefrosul şi metanefrosul.

Pronefrosul se formează începând cu sfîrşitul celei de-a 3-a săptămâni de viaţă embrionară, prin diferenţierea în nefrotoame a cordoanelor celulare ale mezodermului intermediar aflat la nivelul primelor 5 somite cervicale. Nefrotoamele veziculează în 7-10 perechi de nefrotubuli, care se deschid proximal în cavitatea celomică, iar distal constituie tubul colector comun (ductul pronefric, canalul Wolff). În a 4-a săptămână, ductul pronefric se deschide caudal în cloacă. Regresiunea pronefrosului începe foarte timpuriu, astfel încât tubulii craniali dispar înaintea apariţiei celor caudali [2,3, 5,13].

Mezonefrosul se dezvoltă caudal de pronefros, începând din săptămâna a 4-a. Mezodermul mezonefrotic se veziculează ampular, apoi se invaginează pentru a forma capsula glomerulară, în care arterele segmentare ale aortei dorsale se ramifică în capilare glomerulare. Este momentul constituirii corpusculului mezonefric. Porţiunea distală a veziculei mezonefrice se deschide în ductul mezonefric. Mezonefrosul este constituit din 70-80 de glomerule şi tubuli, luând un aspect fusiform, de la septum transversum până la segmentul 3 lombar [2,3,4,5,13].

Metanefrosul se dezvoltă între săptămânile a 5-a şi a 36-a de viaţă intrauterină. Are origine dublă:

a) mugurele mezenchimatos din care se formează corpusculii şi tubii renali;

b) mugurele ureteral de origine mezodermică, din care se vor dezvolta ureterul, bazinetul, calicele şi tubii colectori.

La sfârşitul celei de-a 4-a săptămâni, mugurele nefrogenic conţine două regiuni: una posterioară, formată din celule mezenchimale nediferenţiate într-o stromă primitivă, şi una anterioară, ocupată de structuri înalt specializate ale mezonefrosului; acestea din urmă reprezintă nefronii mezonefrosului (glomerule şi tubi excretori), dispuşi craniocaudal, şi tubii colectori, care drenează ductul Wolffian; la rândul său, acesta se evacuează în alantoidă (vezica urinară embrionară tranzitorie), drenând în cloacă – în stadiul respectiv, aceasta fiind comună cu tubul digestiv [2,3,4,5,13].

Dezvoltarea ureterului şi a rinichiului începe în săptămâna a 5-a, odată cu apariţia mugurelui ureteral (un diverticul al ductului Wolffian), care se prelungeşte în mezenchimul nefrogenic în direcţie dorsocranială, formând schiţa ureterului; din săptămâna a 6-a, mugurele ureteral prezintă ramificaţii care vor da naştere rinichiului şi componentelor sale, de la pelvis la nefron. Între săptămânile a 10-a şi a 14-a, calicele şi bazinetul capătă o formă definitivă prin distensia lor de către prima urină formată [2,3, 5,13].

Nefronii se formează din săptămâna a 10-a, prin microcondensări (cupe metanefrice) ataşate extremităţilor ampulare ale tubilor colectori. Cupele formează o microcavitate centrală ce va comunica cu lumenul tubular (veziculele metanefrice). Cavitatea sau vezicula proliferează, se alungeşte şi ia aspectul literei „S". Elementele vasculare ale glomerulei derivă dintr-un capilar sanguin (evidenţiat iniţial la fanta inferioară, în momentul extinderii veziculelor metanefrice) care proliferează, se extinde şi se diferenţiază în arteriole şi capilare glomerulare. Celulele mioepiteliale ale tunicii arteriolare medii şi cele mezangiale derivă din celule mezenchimale primitive din fanta inferioară a veziculei „în S". Dezvoltarea elementelor epiteliale şi vasculare are loc simultan cu alungirea veziculelor „în S" şi cu diferenţierea lor în variate segmente tubulare ale nefronului [2,3,4,13].

Între săptămânile a 5-a şi a 15-a, apare comunicarea între nefronii pe cale de dezvoltare şi ampulă; ampula nu induce formarea unui nou nefron înainte de finalizarea celui precedent şi, consecutiv, se formează o nouă generaţie de tubi colectori. Între săptămânile a 15-a şi a 22-a, se formează arcadele; nefronii care se constituie nu se ataşează de tubii colectori, ci devin legaţi unii de alţii printr-un tub comun aflat în legătură cu canalul colector, ansamblul având aspect de arcadă. Între săptămânile a 22-a şi a 36-a, ampulele nu se mai ramifică, dar dau naştere la noi nefroni; fiecare nefron se ataşează, în spatele zonei de creştere, de canalul colector. Pentru fiecare ampulă există 5-7 nefroni de generaţii diferite şi, pe măsură ce se termină ultima generaţie, extremităţile canalelor colectoare degenerează. După a 36-a săptămână, activitatea ampulară încetează şi nu mai produce tubi colectori sau nefroni. Tubii cresc în lungime şi se maturizează [2,3, 4,13].

Anatomia rinichiului

Rinichii sunt organe retroperitoneale, situate de o parte şi de alta ale coloanei lombare, în fosele lombo-diafragmatice. Ei sunt alcătuiţi din:

a) **zona corticală**:cortex renalis, zona externă, zona marginală;
- culoare rosie brună;
- conţine glomerule ale nefronilor;
- reprezintă stratul de filtrare al rinichilor.;

b) **zona medulară**:
- zona internă;
- formată din aproximativ 10 formaţiuni piramidale Malpighi;
- este stratul tubilor uriniferi şi ai ansei Henle;
- prezinta un ţesut în interiorul măduvei rinichiului (Medulla renalis) prevăzut cu hilul renal, locul unde pătrund în rinichi ureterele şi vasele sanguine.

Măduva renală este structurată în 10 - 12 piramide cu baza spre cortex şi vârful spre hilul renal, numite piramidele lui Malpighi.

Vârfurile acestor piramide se numesc papile.Ele se deschid în calicele renale, apoi, unindu-se, formeaza bazinetul, care se continuă cu ureterul.

Rinichiul poate fi divizat în lobi, iar lobii – în lobuli. Lobulaţia prezentă în cursul embriogenezei persistă şi la făt, dar se atestă şi dispare pe la vârsta de 4 ani, astfel încât, după această vârstă, organul este neted [3,5,6,8,13].

Forma: la nou-născut rinichii sunt rotunjiţi, ovoidali. După 2 ani, ei încep să capete forma unui bob de fasole.

Topografia:

la nou-născut (NN), polul inferior se află sub creasta iliacă;

la 1 an: polul inferior – la creasta iliacă;

la 2 ani: polul inferior – deasupra crestei iliace;

la copilul mare şi la adult: T_{11}-T_{12} şi L_1-L_2

Tabelul 1.1.

Dimensiunile rinichilor

Vârsta	**Lungimea**	**Lăţimea**	**Grosimea**	**Greutatea**
La nou-născut	4-5 cm	2-2,5 cm	2 cm	10-12 g
La 1 an	5-5,5 cm	2,5-3 cm	2 cm	35-40 g
La 5 ani	6-7 cm	3-4 cm	1,5-2 cm	55-65 g
La 15 ani	8-9 cm	4-5 cm	2-2,5 cm	100-200 g
La adult	10-12 cm	5-6 cm	3 cm	115-150 g

Tabelul 1.2.

Volumul corticalei şi medularei

Vol. corticală	Vol. medulară	%corticală/medulară
NN 2,9 – 4,5 ml	1,9—2,3 ml	1,5 – 1,8
Adult 48,5 ml	20,7 ml	2,3

Volumul corticală-medulară creşte pe seama corticalei.

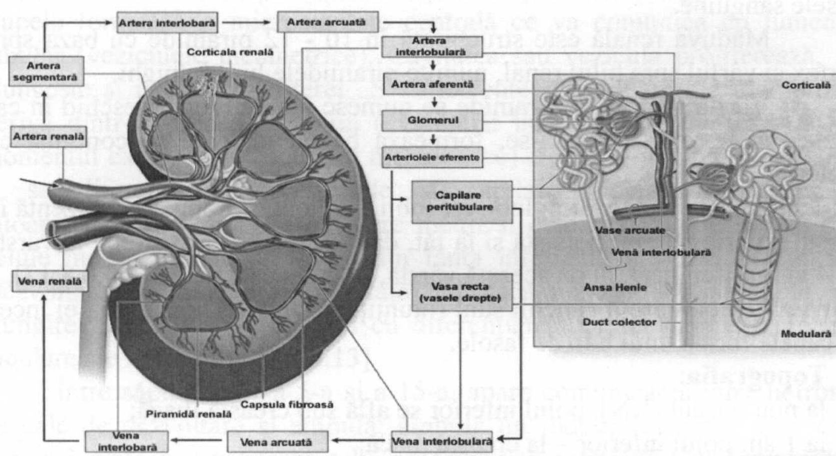


Figura 1.1. Structura rinichiului

Particularităţile structurii rinichilor, pe parcursul dezvoltării postnatale, demonstrează că sistemul excretor în perioadele postnatale, îşi continuă dezvoltarea. Astfel, grosimea stratului cortical la nou-născut constituie 1/4-1/5 din grosimea substanţei medulare, pe când la adult – 1/2-1/3 [4,7,8,10,11].

Însă, creşterea masei ţesutului renal depinde nemijlocit de creşterea şi diferenţierea nefronilor existenţi, care la copii nu sunt dezvoltaţi pe deplin. În rinichii copiilor constatăm un număr mare de nefroni cu glomerule mici, slab diferenţiate şi care nu funcţionează. În medie, grosimea tubilor contorţi ai nefronului la copil este de 18-36 mcm, iar la adulţi de 40-60 mcm. Creşterea nefronilor continuă până la maturizarea sexuală. Cu

vârsta, concomitent are loc creşterea masei tubilor, cantitatea glomerulelor la o unitate de suprafaţă renală scade.

S-a constatat că la nou-născut, la una şi aceeaşi unitate de ţesut renal, revin aproximativ 50 de glomerule; la copii în luna a 8–10-a de viaţă – 18-20 glomerule, iar la maturi – 4-6 glomerule [4,7,8].

Funcţiile rinichiului

1. Menţinerea homeostaziei mediului intern:
- izovolemia (volumul lichidian plasmă şi interstiţiu);
- izoionia (constanţa electroliţilor din lichidul extracelular – Na^+, K^+, Cl, Ca_2^+, Mg_2^+, HCO_3);
- izotonia (presiunea osmotică);
- izohidria (constanţa ionilor de H, echilibrul acido-bazic);
- eliminarea produşilor de catabolism.

2. Eliminarea produşilor finali de metabolism – funcţie excretorie şi de dezintoxicare:
- a produşilor metabolici endogeni (uree, acid uric, creatinină, bilirubină);
- a unor molecule exogene (medicamente, pesticide, aditivi).

3. Funcţia endocrină (incretorie) – sinteza şi eliberarea unor substanţe în torentul circulator:
- renina (SRAA, metabolismul sodiului);
- prostaglandine, kinine;
- eritropoietina (stimulatorul hematopoiezei);
- producţie de 1,25 – dihidroxi-vitamina D (calcitrioli cu un rol important în homeostazia fosfo-calcică).

4. Reglarea tensiunii arteriale:
- reglarea eliminării de sodiu şi apă;
- secreţia de renină şi activarea SRAA.

5. Funcţia metabolică: 20 % din gluconeogeneza a jeun (sinteza de glucoză, pornind de la aminoacizi şi alţi precursori; metabolismul proteic, lipidic).

6. Formarea, depozitarea şi eliminarea urinei;

7. Reglarea hemostazei prin formarea urokinazei, tromboplastinei şi tromboxanilor [9,13].

Nefronul

Nefronul reprezintă unitatea morfo-funcţională a rinichiului şi este alcătuit din:

– Glomerul (corpusculul renal Malpighi)
– tubi renali

Fiecare nefron se prelungeşte cu un tub colector, care se leagă cu canalul colector. Canalul colector nu face parte din nefron, deoarece embriologic derivă din mugurile ureteric.

Corpusculul renal (sau corpusculul Malpighi) are doi poli (vascular şi urinar). La polul vascular pătrunde arteriola aferentă care se împarte în 4-6 ramuri, drenate apoi de arteriola eferentă, care părăseşte polul vascular. La polul urinar, camera urinară se deschide în tubul proximal.

- Corpusculul renal este format, la rândul său, din: glomerulă (glomerulus) şi capsula glomerulară Bowman.
- Corpusculii renali sunt situaţi în corticală, dar cu localizare topografică diferită: juxtamedulari, mediocorticali şi corticali superficiali [3,4,5,13].

Particularităţile glomerulei renale:

- are dimensiunea de aproximativ 200 µm;
- este localizatăîn corticală;
- este alcatuită din 50 de anse capilare, înfaşurate în jurul unor ti-je intercapilare ce formeaza ţesutul mesangial;
- capilarele pătrund în porţiunea dilatată a tubului urinar, numită *capsula Bowman.*
- sângele capilarelor glomerulare provine din arteriola aferentă şi părăseşte glomerula prin arteriola eferentă cu diametrul de 1/2 dindi-ametrul arteriolei aferente;
- presiunea sângelui din glomerulă produce filtrarea plasmei în capsula Bowman, iar de aici ajunge în tubul proximal [3,4,5,10,13].

Arhitectonica glomerulei

Glomerulul este o structură lobulară rezultată din capilarizarea arteriolei aferente. Suprafaţa medie a unei glomerule este de 0,3 mm^2, suprafaţa glomerulară totală este de 6000 cm^2, din care 10% este constituită din pori, la nivelul cărora are loc filtrarea [3,4, 5,12,13].

Structura glomerulului:

✓ ***ghem capilar***

✓ ***celule***

- celule endoteliale
- celule epiteliale viscerale(podocitele)
- celule epiteliale parietale
- celule mezangiale

✓ ***structura matriceală extracelulară***

- *membrana bazală glomerulară*
- *mezangiu* [3,10,12,13].

Structura microscopică şi ultramicroscopică a glomerulei

Celulele endoteliale (CE) alcătuiesc stratul intern al anselor capilare, constituind prima structură între plasma sanguină şi spaţiul urinar. Sunt celule extrem de subţiri, având o citoplasmă periferică prevăzută cu numeroşi pori (lamina fenestrata) şi un nucleu central, care proemină spre lumenul capilar. Porii sunt acoperiţi de o lamă subţire diafragmatică, formată prin condensarea stratului extern al plasmalemei; suprafaţa porilor reprezintă 20-45% din suprafaţa totală a endoteliului capilar.

Celulele endoteliale formează o barieră faţă de particulele mari şi celulele sanguine; semnificaţia rolului lor protector rezultă din împiedicarea contactului dintre trombocite şi MBG, prevenind microtrombozele. Diversele alterări ale endoteliului duc la formarea depozitelor de fibrină [3,8,12,13].

Membrana bazală glomerulară (MBG) este cel mai important element structural al glomerulei. În microscopie optică, MBG delimitează aparent lumenul capilarelor. În realitate, în porţiunea axială a lobulilor ea trece de la o ansă capilară la alta, rămânând astfel o porţiune a peretelui capilar, delimitată numai de ţesutul mezangial. În aceste zone, matricea mezangială este interpusă între celulele endoteliale şi cele mezangiale. La nivelul trecerii de la o ansă capilară la alta, MBG acoperă celulele şi matricea mezangială.

În microscopie electronică, MBG prezintă o structură trilaminară, cu o zonă centrală mai densă (lamina densa) şi două zone periferice mai puţin dense: lamina rara internă, către versantul endotelial, constituită predominant din polizaharide neutre, şi lamina rara externă, către versantul epitelial, bogată în mucopolizaharide acide [3,13].

MBG are o compoziţie chimică complexă, fiind constituită din material proteic colagen şi necolagen, hidroxilizine, hidraţi de carbon şi lipide. Din punct de vedere fizico-chimic, MBG este un gel hiperhidratat, care împiedică trecerea celulelor sanguine. Modificările structurii ei chimice, în diverse nefropatii glomerulare acute sau cronice, interesează mai ales proteinele colagene şi lipidele. Un rol important în procesul de formare şi reînnoirii a membranei bazale îl deţin celulele mezangiale, endoteliale şi podocitare [3,4,12,13].

Principalele funcţii ale MBG sunt cele de filtrare şi de barieră selectivă. Cu ajutorul materialelor trasor macromoleculare, s-a demonstrat

trecerea cu uşurinţă a acestora prin MBG. Permeabilitatea scade o dată cu creşterea greutăţii moleculare a substanţelor. Procesele de filtrare de la nivelul MBG sunt legate de variaţiile în volum ale „porilor", din grosimea laminei densa şi de structura reţelei fibrilare a gelului. În trecerea proteinelor prin peretele capilar, un rol important le revine mărimii, formei şi sarcinii electrice [3,4,7,9,12,13].

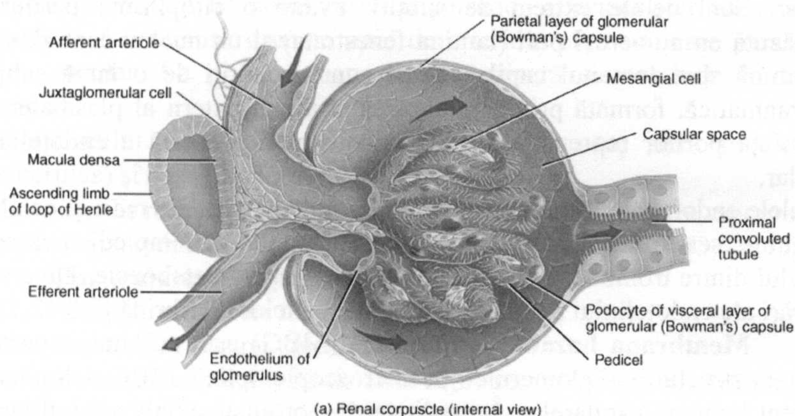


Figura 1.2. Corpuscul renal

Proteinele plasmatice, având sarcini electrice negative, sunt respinse de stratul de „glicocalix" care înveleşte celulele podocitare şi endoteliale, fiind de asemenea încărcat negativ (situsuri anionice la nivelul celor trei componente ale MBG, formate din glucozaminoglicani bogaţi în heparan sulfat) [3,5,7,12,13].

Podocitele (celule epiteliale viscerale)

Sunt cele mai mari celule din glomerul. Se găsesc pe versantul extern al membranei bazale glomerulare. Epiteliul visceral este alcătuit dintr-un singur rând de celule podocitare, care se găsesc la o anumită distanţă de lamina rara externă, lăsând să se constituie spaţiul subpodocitar.

Celulele podocitare prezintă numeroase expansiuni citoplasmatice, unele mai groase (prelungiri primare), din care se desprind altele subţiri, bogat ramificate (prelungiri secundare), iar din acestea se desprind procesele terţiare. Procesele primare merg în paralel cu peretele capilar, de care sunt separate prin spaţiul subpodocitar umplut cu ultrafiltrat primar [1,3,4,7,13].

Procesele terţiare se numesc *pedicele* sau *procese pediculate*; între pedicele, la nivelul membranei bazale, există un spaţiu îngust, care le separă, spaţiu numit *fantă de filtrare*. La nivelul zonei de contact se găseşte o lamă citoplasmatică subţire, având un punct central dens. Nucleele celulelor podocitare sunt mai mari decât ale celulelor endoteliale şi au o structură cromatiniană săracă.

Podocitele deţin un rol important în sinteza şi catabolismul MBG, implicate şi în reabsorbţia materialului macromolecular.

Celulele parietale viscerale sunt celule scuamoase simple, unistratificate; împreună cu membrana bazală alcătuiesc peretele exterior al capsulei Bowmann, care înconjoară ghemul capilar. La nivelul polului vascular se continuă cu epiteliul visceral, iar la nivelul polului opus – cu peretele tubului contort proximal [3,4,5,9,13].

În afară de organite celulare obişnuite, ele conţin un număr important de filamente asemănatoare cu cele din structura muşchiului neted, care ar reprezenta miozina şi ar contribui la formarea crescenturilor. În zona apicălă, celulele parietale epiteliale prezintă microvilozităţi implicate în pinocitoză. Între celule există joncţiuni intercelulare strânse, care au rol în funcţia de reabsorbţie a celulelor epiteliale.

Pe lângă setul obişnuit de organite celulare, celulele epiteliale parietale conţin şi o serie de filamente asemănătoare cu cele ale celulelor musculare netede, foarte probabil formate din mizoină [3,5,6,9,13].

Alte particularităţi ale celulelor epiteliale parietale:

- activitate de micropinocitoză, mai ales în zona apicală, unde prezintă câteva microvilozităţi;
- prezenţa a 1-2 cili, plantaţi în centrul fiecărei celule;
- prezenţa unor joncţiuni intercelulare strânse, care sugerează existenţa unor funcţii de reabsorbţie.
- în unele boli glomerulare, cum sunt glomerulonefritele rapid progresive, celulele parietale proliferează, formând semilune care obturează treptat camera de filtrare [3,6,9,13].

Mezangiul glomerular reprezintă o zonă care începe în regiunea hilului glomerular şi se extinde, ramificându-se apoi în regiunea axială a lobulilor. Este format din celule mesangiale şi matrice. Fiind situat între ansele capilare, fiind separat de lumenul acestora prin celule endoteliale, iar de celulele epiteliale – prin MBG. La nivelul hilului glomerular, mezangiul vine în strâns contact cu aparatul juxtaglomerular; există şi posibilitatea unei comunicări libere între spaţiul mezangial şi lumenul capilar, deoarece MBG nu înconjoară complet capilarul, ci se răsfrânge pe

partea externă a mezangiului. În componenţa mezangiului întră celulele mezangiale, înconjurate de matricea mezangială, şi fibrele argirofile [3,4,5,13].

Celulele mezangiale (CM) reprezintă aproximativ 25% din numărul total al celulelor glomerulare.

- Celule cu aspect stelat;
- prelungirile citoplasmatice pătrund în spaţiul subendotelial printre celulele endoteliale;
- conţin filamente de actină şi miozină;
- sunt prezenţi receptori pentru angiotensină, prostaglandine, peptidul natriuretic atrial, parathormon, vasopresină.

Pincipalele funcţii ale celulelor mezangiale: contractilă, endocitică (macrofag glomerular), inflamatorie, fibriogenetică, formarea mezangiului.

Matricea mezangială (MM) este situată între celulele mezangiale şi are un aspect amorf şi fibrilar, de densitate inegală, fiind constituită dintr-o substanţă fundamentală omogenă în care se descriu fibre fine. Structura chimică a MM este apropiată de cea a MBG, constând din colagen sub formă de tropocolagen, înconjurat de material mucoid. Textura matricei este mult mai groasă şi mai neregulată decât a MBG, iar din punct de vedere imunologic, există multe deosebiri antigenice. În rinichiul normal există doar cantităţi reduse de MM [3,4,5,6,7,13].

Funcţiile CM sunt de a sintetiza MM şi de a da naştere celulelor endoteliale. Această secreţie este stimulată, între altele, de depunerea unor materiale diverse (metale grele sau material fibrinoid) în celulele mezangiale. De asemenea, CM au o capacitate remarcabilă de fagocitoză a reziduurilor filtrării glomerulare şi de epurare a MBG. Datele referitoare la fiziologia mezangiului arată posibilitatea încadrării CM în sistemul reticuloendotelial. Există un flux plasmatic continuu transmezangial [3,4,5,13]. Substanţele plasmatice cu molecule mari, care pot traversa MBG şi ajung în spaţiul subendotelial, sunt astfel îndepărtate de pe suprafaţa de filtrare a MBG şi conduse spre celulele mezangiale fagocitare [3,5,7,13]. La această funcţie de epurare contribuie şi expansiunile pseudopodice ale citoplasmei mezangiale, împinse până în porţiunile subendoteliale ale capilarului; pseudopodele au şi rol de presoreceptori. Unele studii sugerează existenţa unei interrelaţii între mezangiu şi aparatul juxtaglomerular; mezangiul este foarte proeminent la nivelul hilului juxtaglomerular, iar CM au o oarecare asemănare cu celulele acestuia [3,5,7,11,13].

Este posibil ca aceste structuri să acţioneze ca o unitate funcţională, mai ales în drenajul deşeurilor de metabolism ale CM spre tija glomerulară şi în evacuarea lor spre sistemul limfatic. În procesul de eliminare a complexelor imune circulante, capacitatea mezangiului pare să fie limitată. Anumite depozite mezangiale conţin imunoglobuline, fracţiuni de complement şi agregate de fibrină-fibrinogen. CM au rolul de susţinere a ghemului capilar şi, în situaţii patologice, de sintetizare a fibrelor de colagen [3,5,7,13].

Celulele peripolare reprezintă componente ale aparatului juxtaglomerular, cu posibil rol de control. Ele sunt localizate la originea ghemului capilar, în spaţiul Bowmann, şi se află interpuse între epiteliul visceral şi cel parietal, pe membrana bazală a capsulei Bowmann. Marginea lor superioară se află în spaţiul urinar. Conţin granule secretorii care îşi eliberează conţinutul în spaţiul Bowmann, motiv pentru care se presupune că ar fi implicate în reglarea transportului transtubular [3,4,5,11,13].

Aparatul juxtaglomerular (AJG)

Reprezintă o structură specializată, situată la polul vascular având un rol important în reglarea hemodinamică glomerulară al corpuscului Malpighi şi este alcătuit din glomus, macula densă şi lacis [3,5,6,13].

Glomusul este o structură localizată în peretele arteriolei aferente, înaintea diviziunii ei şi este reprezentat de celule mioepitelioide [3,5,6,13].

Macula densă este situată la nivelul tubului confort distal, în zona de contact al acestuia cu polul vascular al corpuscului Malpighi.

Lacis-ul este reprezentat de mezangiumul extra-glomerular, situat între macula densa şi cele două arteriole glomerulare [3,5,6,8,13].

BAZELE ANATOMICE ALE FILTRĂRII GLOMERULARE

Substanţele care trec din lumenul capilarului glomerular în spaţiul urinar străbat o barieră de filtrare formată din:

- endoteliul capilar;
- membrana bazală a capilarului ;
- epiteliul visceral al capsulei Bowman.

Prima barieră este reprezentată de *endoteliul capilar,* cu o grosime de 30-100 nm. Deoarece endoteliul capilar are fenestraţii cu diametrul maxim de 100 nm, acesta pare să reprezinte un filtru, care împiedică trecerea doar a celulelor circulante, în timp ce moleculele mari pot trece [3,9,13].

A doua barieră este *membrana bazală glomerulară* şi, mai ales, *lamina densa,* care reprezintă principalul filtru în calea substanţelor cu greutate

moleculară mare.

Al treilea filtru este alcătuit din *fantele epiteliale* şi *stratul polizaharidic* care le acoperă. Fantele epiteliale reţin toate moleculele cu raza mai mare de 44 Å. Din acest motiv, ele sunt considerate ca bariera cea mai restrictivă.

În sinteză, bariera de filtrare este compusă din:

- stratul endotelial subţire, cu fenestraţii largi;
- gelul hidratat al MBG, cu o reţea densă de fibrile formate din proteoglicani;
- spaţiile înguste dintre pedicelele podocitelor, acoperite de diafragme [3,10,13].

Un strat polizaharidic polianionic (glicocalix) acoperă atât versantul endotelial (intern), cât şi versantul epitelial (extern) al filtrului. Acest filtru este selectiv pentru macromolecule, în funcţie de încărcarea electrică, mărimea şi configuraţia acestora, în condiţiile în care debitul sanguin este normal. Reţinerea macromoleculelor în funcţie de încărcarea electrică are loc la nivelul endoteliului şi al MBG datorită stratului polizaharidic polianionic care acoperă endoteliul şi sediilor încărcate negativ ale MBG. Reţinerea macromoleculelor în funcţie de mărimea şi configuraţia moleculară, are loc la nivelul *lamina densa* a MBG [3,9,10,13].

Diafragmele epiteliale reprezintă filtrul final care reţine moleculele scăpate prin MBG. Această barieră va reţine macromoleculele în funcţie de mărime şi încărcarea electrică. Moleculele reţinute de către diafragme în fantele epiteliale vor fi fagocitate de podocite. Celulele mezangiale intervin în filtrarea glomerulară prin fagocitarea moleculelor care trec prin porii endoteliali, dar sunt reţinute de MBG [3,8,9,13].

Componenţele tubulare ale nefronului sunt reprezentate de tubul proximal, ansa Henle, tubul contort distal [3,12,13].

Tubul renal începe de la nivelul glomerului şi se deschide într-un tub colector prin intermediul unei piese de legătură. Tubii renali străbat atât corticala, cât şi medulara. Porţiunile tubilor situate în labirintul renal *(pars convoluta)* sunt încolăcite şi se numesc *tubi renali contorţi (tubuli renalis contorti),* iar cele situate în piramidele Ferrein *(pars radiata) şi* în medulară sunt drepte şi se numesc tubi renali drepţi *(tubuli renalis recti)* [3,7,5,13].

Segmentul proximal este format din tubul contort de ordinul I (tubul contort proximal, *pars convoluta)* şi tubul drept *(pars recta).*Tubul contort proximal are ca funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor solvenţi.

În pars convoluta a tubului proximal sunt reabsorbiţi electroliţii Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, aminoacizi, glucoză şi apă. Secreţia de acizi organici şi baze are loc în pars recta [3,6,7,13,15].

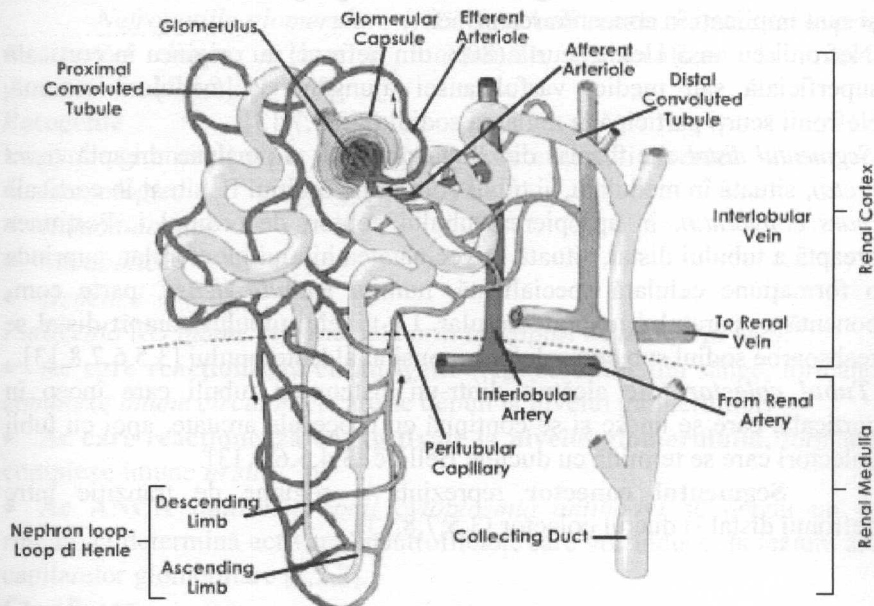


Figura 1.3. Tubul urinifer renal

Segmentul intermediar (segmentul subţire) cuprinde porţiunea subţire a ansei Henle.

Ansa Henle reprezintă continuarea porţiunii drepte a tubului proximal. Tranziţia între ele are loc în medulară şi face delimitarea între porţiunile internă şi externă ale zonei medulare externe. Ansa Henle este constituită din următoarele componente:

Porţiunea dreaptă terminală a tubului proximal, ramul subţire discendent, ascendent şi ramul ascendent gros [3,5,6,7,13]. Prin microscopie electronică se deosebesc patru tipuri de epitelii de-a lungul porţiunilor descendente ale anselor Henle ale diverşilor nefroni, având un conţinut diferit de enzime, în funcţie de dispunerea lor în medulară şi de rolurile pe care le îndeplinesc în cadrul multiplicării în contracurent [3,5,6,13].

În funcţie de lungimea ansei Henle, sunt descrise două populaţii de nefroni: *nefroni cu ansă lungă* şi *nefroni cu ansă scurtă.* În funcţie de situaţia topografică a corpusculilor renali (glomerulelor), sunt descrise trei

populaţii de nefroni: *juxtamedulari, mediocorticali şi corticali superficiali* [3,5,6,13].

Nefronii lungi (20% din nefroni) cu originea în zona juxtamedulară au ansa Henle lungă, vârful ansei ajungând în medulară internă, şi sunt implicaţi în concentrarea urinei.

Nefronii cu ansă Henle scurtă (80% din nefroni) au originea în corticală superficială sau medie, vârful ansei ajungând în medulara externă. Nefronii scurţi participă la reglarea sodiului [3,5,7,13].

Segmentul distal este format din două porţiuni: o porţiune dreaptă *(pars recta),* situată în medulară, şi tubul contort de ordinul II, situat în corticală *(pars convoluta),* în apropierea tubului contort de ordinul I. Porţiunea dreaptă a tubului distal, situată în vecinătatea hilului glomerular, cuprinde o formaţiune celulară specializată, numită *macula densa,* parte componentă a aparatului juxtaglomerular. La nivelul tubului contort distal se reabsoarbe sodiul sub controlul hormonal al aldosteronului [3,5,6,7,8,13].

Tubul colector este alcătuit dintr-un sistem de tubuli care încep în corticală, care se unesc şi se continuă cu procesele arcuate, apoi cu tubii colectori care se termină cu ductele Belline [3,4,5,6,8,13].

Segmentul conector reprezintă o regiune de tranziţie între nefronul distal şi ductul colector [3,5,7,8,13].

CAPITOLUL II
SEMIOLOGIA SINDROAMELOR RENALE

Definiție

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale, caracterizate prin manifestări clinice, urinare și funcționale, cu localizare la nivelul glomerulilor [5,7,2].

Patogenie

Leziunile glomerulare pot fi concesința unor anomalii diverse:

- *Imunologice*
- *Hemodinamice*
- *Metabolice*
- *Genetice*

Patogenia NG imune este mediată prin trei tipuri de *anticorpi (Ac):*

- **Ac care reacționează cu antigene (Ag) solubile**, din sânge, formând *complexe imune circulante*, care se depun la nivelul glomerulilor.
- **Ac care reacționează cu Ag fixate la nivelul glomerulului**, formând complexe imune *in situ.*
- **Ac ANCA** *(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)* se depun nu în rinichi, ci determină activarea neutrofilelor, care vor induce, la leziuni ale capilarelor glomerulare [1,2,3].

Clasificare

- NG acute
- NG subacute
- NG cronice

Din punct de vedere **histologic:**

NG cu leziuni proliferative

- *GN proliferative endocapilare*
- *Mezangiale*
- *Mezangiale și endoteliale*
- *GN proliferative extracapilare*
- *GN membrano-proliferative*

NG cu leziuni neproliferative

- *Boala cu leziuni minime (minimal change disease)*
- *Glomeruloscleroza focală și segmentară*
- *Nefropatia membranoasă* [2,4,7].

NG pot realiza sindroame clinice:

1. Sindrom nefritic acut

2. Sindrom nefritic rapid progresiv
3. Sindrom nefrotic
4. Sindrom nefritic cronic
5. Anomalii urinare asimtomatice [7].

SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Definiţie. Reprezintă un complex de manifestări clinice, urinare şi funcţionale renale, rezultat al leziunilor renale ce interesează iniţial sau predominant glomerulele [5,7].

A. Simptomele şi semnele clinice

Debutul acut, după 10-14 zile de la o angină acută sau de la o altă infecţie streptococică:

- edeme;
- hematurie;
- HTA;
- retenţie de apă şi sodiu;
- evoluţie obişnuită spre vindecare spontană.

Hematuria este de regulă macroscopică, poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei suferinţe glomerulare acute. Nu există sindrom nefritic acut fără hematurie macroscopică sau microscopică.

Edemul renal:

- principală manifestare clinică în forma acută a sindromului nefritic;
- una din expresiile hipervolemiei;
- nu depinde de nivelul proteinuriei, dar de oligoanuria iniţială;
- se instalează rapid;
- regresează spontan după vindecarea leziunilor glomerulare.

Hipertensiunea arterială:

- este sistolo-diastolică;
- corelată clinic cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin şi paraclinic cu hematuria;
- ameliorare/dispariţie corelate cu regresiunea leziunilor;
- participă ca factor primordial în apariţia fenomenelor de insuficienţă ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

Tulburări de diureză:

– oliguria iniţială – sindromul nefritic acut poate debuta ca sindrom de LRA;

– când boala debutează anuric şi când oligoanuria persistă – prognostic nefavorabil [1,2,4,6,7].

Explorări paraclinice

Semne urinare

1) *Proteinuria:*

- valorile obişnuite: 1-3 g/l;
- este neselectivă;
- rareori, are rang nefrotic.

2) *Hematuria:*

- coexistenţa cu cilindruria eritrocitară sau aspectul dismorfic al eritrocitelor indică la originea lor glomerulară;

3) *Cilindruria* însoţeşte proteinuria (cilindri hialini) şi hematuria (cilindri eritrocitari).

Semnele funcţionale renale:

- scăderea valorilor filtrării glomerulare;
- densitatea urinară spontană este normală;
- valorile peste 1020 ale densităţii urinare spontane sugerează o proteinurie masivă.

Semnele bioumorale:

- creşterea retenţiei azotate este moderată şi pasageră şi corelează cu durata şi severitatea oligoanuriei; revine la normal în decurs de 6-8 săptămâni;
- scăderea globală a complementului şi a fracţiei C_3;
- creşterea titrului ASLO (antistreptokinazei, antihialuronidazei etc.) cu revenire la normal după 4-12 săptămâni, ca indicator biologic al infecţiei streptococice recente;
- prezenţa în secreţiile faringiene sau cutanate a streptococilor din grupa A;
- prezenţa în urină a unor cantităţi crescute de produşi de degradare a fibrinei;
- evidenţierea crioglobulinelor circulante;
- hiperinoză;
- prezenţa proteinei C reactive;
- hiper alfa-2-globulinemie.

Profilul funcţional glomerular rezultă din discrepanţa scăderii clearance-ului creatininei endogene în condiţiile păstrării capacităţii de concentrare (urină cu densităţi normale şi natriureză redusă) [1,2,4,6,7].

Complicaţiile sindromului nefritic acut sunt consecinţa a două manifestări ale acestuia.

1. *HTA,* atunci când este severă, poate produce fie insuficienţă ventri-

culară acută (edem pulmonar acut), fie encefalopatie hipertensivă. Aceste fenomene apar în special în formele de GN oligo-anurice. În toate acestea cazuri, există riscul hiperhidratării şi hiperkaliemiei.
2. *LRA anurică* obligă la efectuarea biopsiei renale, care, de regulă pune în evidenţia GN cu proliferare intensă endo- sau extracapilară [2,7].

Prognostic

Prognosticul sindromului nefritic acut este satisfăcător.

SINDROMUL NEFRITIC CRONIC

Tipuri

În funcţie de predominanţa HTA sau a edemelor şi de rapiditatea evoluţiei spre BCR sunt descrise patru tipuri clinice de sindrom nefritic cronic:

1. forma vasculară – cu HTA (proteinurie < 3,5 g/zi);
2. forma cu sindrom nefrotic – cu edeme (proteinurie > 3,5 g/zi fără HTA);
3. forma mixtă – cu HTA şi edeme (ca un sindrom nefrotic impur);
4. forma rapid progresivă –BCR terminală pe parcurs de 6 luni– 2 ani [1,7,2].

Cauzele sindromului nefritic cronic

- glomerulonefrita cronică poststreptococică;
- alte glomerulonefrite cronice infecţioase;
- glomerulonefritele cronice primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG, hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc. [1, 2,6].

Explorări paraclinice

Semne urinare

Hematuria:

- spontană, persistentă, microscopică;
- hematiile sunt dismorfice;
- corelată cu HTA;
- macroscopică în acutizări şi în maladia Berger;
- accentuată, de badijonarea faringelui sau de afecţiuni intercurente;
- indicator al evoluării afecţiunii;
- indicator al leziunilor proliferative şi steroidrezistenţei.

Proteinuria:

- cu valori de 0,5-2 g/zi;

- neselectivă;
- persistentă;
- scade cantitativ după apariţia BCR
- scăderea spontană sau după corticoterapie indică o posibilă vindecare;

Cilindruria:
- însoţeşte proteinuria şi hematuria;
- poate lipsi în afara acutizărilor;
- cilindrii ceroşi şi giganţi apar odată cu BCR [2,6,7].

Semnele clinice

Hipertensiunea arterială:
- sistolo-diastolică;
- apare precoce şi este agravată de apariţia BCR.

Edemele lipsesc în sindromul nefritic cronic.

Tulburările de diureză:
- oliguria în fazele de acutizare;
- poliuria ca prim mecanism de compensare a unei BCR;
- nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice;

Reducerea capacităţii funcţionale renale:
- clearance-ul creatininei scade până la < 75% NFA; densitatea urinară se menţine normală la > 50% NFA [2,6,7].

SINDROMUL NEFRITIC RAPID PROGRESIV

Debutează şi evoluază ca şi sindromul nefritic acut, la care se adaugă:
- evoluţie rapidă spre BCR terminală;
- adesea, are ca substrat morfologic proliferarea extracapilară.

Cauzele sindromului glomerular rapid progresiv
- glomerulonefrite poststreptococice cu evoluţie subacută şi alte glomerulonefrite infecţioase;
- glomerulonefrită idiopatică extracapilară;
- leziuni glomerulare rezultate din bolile de sistem [2,7].

SINDROMUL NEFROTIC

Definiţie

Sindrom clinic şi biochimic care este diagnosticat în cazul proteinuriei (excreţia proteinei urinare >40 mg/m^2/oră (=1g/m^2/24h), hipoalbuminemiei (<2,5g/l) cu prezenţa edemelor [5].

Examene paraclinice

Semne urinare
- Proteinuria: minimum 3,5 g/24 ore/1,73 m^2; valori obişnuite 5-10

g/24h; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluţiei bolii;

- Lipiduria: corelată cu hiperlipidemia; nu depăşeşte 1 g/24h.
- Sedimentul urinar: absenţa hematiilor sau leucocitelor în SN pur; sunt prezenţi cilindri hialini, granuloşi (de regulă, rar).
- Modificările electroliţilor urinari: scăderea eliminării sodiului şi creşterea eliminării potasiului [2,5,6,7].

Semne umorale

- Proteinele serice:
  - ✓ hipoproteinemie cu hipoalbuminemie;
  - ✓ hiperglobulinemie relativă, cu inversarea raportului albumine/globuline;
  - ✓ hipogamaglobulinemie;
- Hiperlipidemia şi hipercolesterinemia:
- Markeri ai inflamaţiei:
  - ✓ VSH crescută în faza activă a bolii;
  - ✓ anemie hipocromă.
- Diselectrolitemi în SN:
  - ✓ hiponatriemie cu creşterea Na total;
  - ✓ potasiemia are valori normale sau uşor scăzute, datorită pierderilor urinare produse sub acţiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar şi a tratamentului diuretic sau corticosteroid [2,5,6,7].

Explorarea stării funcţionale a rinichilor

- ureea, creatinina serică sunt, de regulă, normale;
- în faza oligurică pot fi moderat crescute;
- disfuncţia glomerulară este evidentă în SN impur;
- titrul ASLO şi complementul seric sunt normale;
- calcemia este scăzută, mai ales fracţiunea legată de proteine.

Biopsia renală

SN reprezintă mai mult de 90 % din cazurile cărora li se efectuază PBR [5].

CAPITOLUL III
SINDROMUL NEFROTIC LA COPII

Definiţie

Sindromul nefrotic (SN) este diagnosticat în prezenţa edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) şi hipoalbuminemiei (<2,5 mg/dl) [61].

Tabelul 3.1.

Definiţii ale SN la copii (KDIGO, 2012)

Sindromul nefrotic: proteinurie> 40 mg/m²/h, sau> 50 mg/kg/zi, sau raportul proteină/ creatinină > 0,2 g/mmol (> 2 g/g) şi hipoalbuminemie <25 g/l, cu sau fără edeme.
Remisiune: proteinurie <4 mg/m²/h, sau fără urme pe Albustix timp de 3 zile consecutive, în asociere cu rezoluţia edemelor, normalizarea albuminei serice până la 3,5 g/dl.
Steroid-sensibil: remisiune completă realizată prin terapia cu corticosteroizi.
Steroid-rezistent: eşecul de a obţine remisiune după 4 săptămâni de prednison în doză 60 mg/m², urmat de 3 cure cu metilprednisolon.
Recidive: proteinurie >> 40 mg/h/m², sau > 50 mg/kg/zi, sau Albustix + + + timp de 3 zile consecutive după ce a fost în remisiune.
Recidive frecvente: 2 sau mai multe recurenţe pe parcursul a 6 luni de la răspunsul iniţial sau 4 sau mai multe recidive în decurs de 1 an.
Dependenţa de steroizi: 2 recurenţe consecutive în timpul tratamentului cu corticosteroizi sau în termen de 14 zile după întreruperea tratamentului.
Lipsa raspunsului precoce: rezistenţa la corticosteroizi în timpul primului episod.
Lipsa raspunsului tardiv: rezistenţa la corticosteroizi la un pacient care a răspuns anterior la acest tratament.

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor şi instalarea remisiunii complete.

Sindromul nefrotic steroid-dependent (SNSD) – apariţia recidivei în timpul micşorării dozei sau după 2 săptămâni de anulare a prednisolonului.

Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) se determină în cazul menţinerii proteinuriei până la nivelul < 3 g/dl pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24h (nu mai mult de 80 mg/24h) şi efectuarea ulterioară a pulsterapiei cu prednisolon

în doză 20-30 mg/kg/24h N 3 (dar nu mai mult de 1 g pe parcursul unei cure).

Această noţiune a fost întrodusă de către International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) şi Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) şi constă în: lipsa remisiunii urinare după 4 săptămâni de administrare a prednisolonului în doză de 60 $mg/m^2/zi$ [18].

O altă noţiune a fost formulată de către Society of French Speaking Pediatric Nephrologists: lipsa remisiunii urinare după 4 săptămâni de administrare a prednisolonului per os (60 mg/m2/zi) şi efectuarea ulterioară a pulsterapiei cu metilpredniolon N 3[79].

Remisiune completă se constată în cazul rezoluţiei edemelor, normalizării albuminei serice până la 3,5 g/dl şi reducerii proteinuriei cu <4 mg/m^2/oră (100 mg/m^2/24 h) în 3 analize de urină consecutive.[61].

Remisiune parţială – rezoluţia edemelor, creşterea concentraţiei albuminei serice > cu 25 g/l şi persistenţa proteinuriei între 4 şi 40 mg/m^2/oră.[61].

Recăderea (recidiva) este definită ca o recurenţă a proteinuriei masive (>40 $mg/m^2/h$ sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg sau albuminurie $\geq$ 2+ pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu recurenţa edemelor.[61].

Frecvent recidivant – 4 sau mai multe recidive în decurs de 1 an; 2 sau mai multe recidive pe parcurs de 6 luni, în cazul respectării schemelor de tratament.[61].

Epidemiologie

Conform datelor selectate din literatura de specialitate, bazate pe un vast material clinic, în prezent incidenţa anuală a sindromului nefrotic idiopatic (SNI) la copiii în vârstă de până la 16 ani constituie: în ţările europene şi SUA – 3-7 cazuri la 100 000, iar prevalenţa cumulativă - 16/100 000 copii [77]. In baza unui bogat material s-a demonstrat că la copiii asiatici care locuiesc în nordul Marii Britanii incidenţa medie a SN pe perioada unui an constituie 7,4 cazuri, pe când la copiii din Asia de Sud - 1,6 cazuri la 100 000 copii [77]. Incidenţa SN în Noua Zeelandă este de aproximativ 20 cazuri la 1 mii. copii sub vârsta de 15 ani [105].

Un studiu efectuat în Canada a relevat o incidenţă a SN de 0,37-0,94 cazuri noi la 100 000 de copii anual. Rezultate similare au fost raportate şi pentru regiunile vestice ale SUA [56].

Deşi *Minimal change nephrotic syndrome* (MCNS) poate să apară la pacienţi de orice vârstă, inclusiv şi adulţi, debutul acestei entităţi la co-

pil are loc între 1 şi 6 ani. SN este rar întâlnit în primul an de viaţă, fiind fie secundar, mai ales unor infecţii (toxoplasmoză, citomegalovirus), unor medicamente sau sclerozei mezangiale difuze, fie congenital.

Clasificarea SN

1. Sindroame nefrotice congenitale (cu mutaţii genetice dovedite)

a) sindromul nefrotic congenital
b) sindromul nefrotic infantil
c) sindromul nefrotic familial
d) sindroamele nefrotice rezultate din nefropatiile ereditare:
✓ sindromul Lowe
✓ sindromul Alport.

2. Sindroame nefrotice idiopatice sau primitive

a) nefroza lipoidă (leziuni glomerulare minime)
b) glomeruloscleroza focală
c) glomerulonefrita membranoasă
d) glomerulonefrita proliferativă
e) glomerulonefrita cronică.

3. Sindroame nefrotice secundare

- În infecţiile intrauterine (toxoplasmoză, citomegalovirus, sifilis congenital)
- În alte infecţii (TBC, malarie, hepatitele B, C, etc.)
- În bolile sistemice ale ţesutului conjunctiv
- În disembriogeneza structurală renală, inclusiv în displazia hipoplastică
- În bolile dismetabolice (dereglări ale metabolismului triptofanului, glicogenoze, diabet zaharat etc.)
- În amiloidoză
- În tromboze ale venelor renale
- În intoxicaţii sau hipersensibilizare medicamentoasă
- În bolile şi sindroamele ereditare
- În bolile cromosomiale
- În sindroame rare (sarcoidoză, drepanocitoză etc.)

Pe lângă această clasificare etiologică, se foloseşte şi una bazată pe criterii clinico-evolutive, conform căreia se deosebesc SN „pure" şi „impure" sau SN „steroid-sensibile" şi „steroid-rezistente" [100].

Tabelul 3.2.

Clasificarea SN

Caracteristica	SN „pur"	SN „impur"
Proteinurie	Selectivă – se pierd proteine cu greutatea moleculară (GM) sub 100 000 (albumine, siderofilină ş.a.), şi nu cele cu GM înaltă (IgM).	Neselectivă (în cazuri severe, electroforeza proteinelor urinare este comparabilă cu cea a „serului diluat").
Hematurie	Prezentă doar la debut (fără a fi obligatorie), microscopică şi tranzitorie.	Microscopică sau macroscopică, persistă şi peste o lună de la debutul SN.
HTA	Prezentă exclusiv la debut şi are caracter tranzitoriu.	Frecventă şi persistentă.
Retenţie de azot	Prezentă, eventual, la debut, în faza oligurică, fără a fi obligatorie.	Persistentă şi după reluarea diurezei
Complementul seric	Variabil normal.	Scăzut în peste 1/3 din cazuri.
Răspunsul la corticoterapie	Favorabil în peste 95% din cazuri.	În general, nesatisfăcător.
Prognosticul	Favorabil	Nefavorabil, evoluţie constantă spre insuficienţă renală (IR).
Histologic	Leziunile glomerulare – minime sau lipsesc.	Glomerulită, scleroză glomerulară focală etc.
Clasificarea etiologică	Se suprapune, în general, pe SN „primitive".	Se suprapune, în general, pe SN „secundare".

Clasificarea morfologică a SN în glomerulonefrita primară

[*International Study of Kidney Disease in children*, 1978]

1. Schimbări minimale în glomerule.
2. Glomeruloscleroză focală şi segmentară.
3. GN mezangial-proliferativă.
4. GN endocapilară proliferativă difuză.
5. GN membrano-proliferativă tip I şi II.
6. GN membranoasă.
7. GN proliferativă extracapilară difuză.

Patogenie

Nu au putut fi demonstrate complexe imune, dar este invocată o tulburare a imunităţii celulare, din care rezultă o anomalie sistemică a limfocitelor T-dependente, având ca rezultat producerea limfokinelor toxice pentru membrana bazală glomerulară. Deşi depozitele imunitare lipsesc la biopsia renală a pacienţilor cu SNSM, se consideră că sistemul imunitar joacă un rol important în etiopatogenia acestei entităţi [8,58,64,76,96,101,106].

Dereglările imunologice

Prezentarea antigenului către limfocitele T induce răspunsul imun, care poate fi de tip 1 (dominat de alfa interferon, interleukina (IL-2) sau tip 2 (IL-4, IL-10 sau IL-13). Citokinele tipului 1 predomină în imunitatea celulară, iar citokinele tipului 2 predomină în unele aspecte ale imunităţii umorale. Citokinele tip 2 sunt în special asociate cu atopia şi schimbarea clasei celulelor B pentru producerea IgG4 şi IgE. Nivelele plasmatice crescute de IgE cu valorile IgG4 în limitele normei (IgG1 şi IgG2 scăzute) şi asocirea atopiei sugerează virajul spre citokinele tip 2 la pacienţii cu boala cu schimbări minime. Mecanismul prin care virajul citokinic poate afecta permeabilitatea glomerulară nu este cunoscut la moment [72]. Studiile recente sugerează că activarea imunităţii înăscute ca răspuns la declanşarea receptorilor toll like (TLRs) de către produsele microbiene, pot afecta direct podocitele [57,92,93,95]. Studiile *in vitro* sugerează expresia receptorilor pentru IL-4 şi IL-13 de către podocite care poate deregla permeabilitatea glomerulară şi cauza proteinuria. Beneficiile tratamentului cu levamizol, care cresc activitatea citokinelor de tip 1 şi scad citokinele tip 2, deasemenea susţin teoria sus menţionată [6,36,59,66].

Rolul factorului de permeabilitate

În glomeruloscleroza cu schimbări minime şi focal segmentală, factorul circulant sistemic, poate creşte permeabilitatea glomerulară. Răspunsul clinic al sindromului nefrotic la medicaţia imunosupresivă şi lipsa schimbărior inflamatorii în parenchimul renal sugerează un agent cauzal extrarenal al proteinuriei [41,73]. Pot fi implicaţi diverşi factori de permeabilitate vasculară, inclusiv factorul de creştere endotelială, heparanaza şi hemopexina. Factorul de creştere endotelială este un factor de permeabilitate puternic produs *in vivo* de podocitele glomeruare normale şi receptorii pentru acest factor sunt localizaţi în celulele glomerulare endoteliale şi mezangiale [16]. Studiile pe modelul animal şi *in vitro* au arătat rezultate contradictorii. Se presupune că heparanaza creşte permeabilitatea peretelui capilar al glomerulului prin degradarea glucozaminoglicanilor heparan

sulfatului. Degradarea acestor glicani anionici a fost de mult timp presupusă ca fiind cauză a creşterii permeabilităţii glomerulare pentru protein [24,63].

Mult timp atenţia cercetătorilor a fost axată pe factorii extragomerulari sau ai membranei bazale glomerulare ca fiind responsabili de permeabilitatea glomerulară crescută. Studiile recente sugerează că defectul primar în sindromul nefrotic idiopatic ar fi la nivelul podocitului, celula epitelială (viscerală) glomerulară. Leziunea podocitară poate apărea în diverse patologii imune sau non imune renale. Leziunea podocitului sau defectele structurale moştenite sunt implicate pe scară largă în apariţia proteinuriei glomerulare [53].

Genetica

Mutaţiile genetice sunt prezente în 10-30% cazuri din debutul sporadic al sindromului nefrotic steroid rezistent şi în mai mare parte la pacienţii cu sindrom nefrotic familial [20,78]. Mutaţiile în genele codificatoare ale unor proteine podocitare au fost identificate la copiii cu sindrom nefrotic familial (Tabel 3.3). Aceste mutaţii implică gena NPHS1, care codifică proteina nefrina. Această proteină transmembranară este prezentă în diafragma de fantă interpodocitară. Mutaţiile nefrinei sunt responsabile de sindromul nefrotic congenital tip finlandez. Tulburările la nivelul unei alte gene, gena codificatoare de podocină NPHS2, duc la GSFS recesiv moştenită. Studiile recente sugerează ca defectul primar ar fi sindromul nefrotic idiopatic la nivelul podocitelor [78,80, 81]. Afectarea podocitelor sau defectele structurale moştenite sunt implicate în apariţia proteinuriei glomerulare. Unele virusuri, cum ar fi HIV, parvovirus B19 pot cauza leziunea directă a podocitelor. Rolul medicaţiei imunosupresive în aceste mutaţii este limitat şi eventual patologia progresează spre boala renală terminală. Alte gene implicate sunt WT1 (gena supresoare a tumorii Wilms), FSGS2 şi LMX1B (sindromul unghie - patelă). Mutaţiile în WT1 sunt asociate cu sindromul Denys-Drash şi Frasier [14,88].

Tabelul 3.3.

Formele genetice ale sindromului nefrotic

Gena/proteina	Localizarea	Fenotip	Moştenire
NPHS/nefrina	Diafragma de fantă	SNCF	AR
NPHS2/podocina	Diafragma de fantă	GSFS	AR
CS2AP//CD2AP	Diafragma perifantă	GSFS	
TRPC6/TRPC6	Podocite	GSFS	AD
WT1	Podocite	GSFS	AR
ACTINA4	Foot process	GSFS	AD
ARNt	Podocite	GSFS	
COQ2	Podocite	GSFS	

AD-autosomal dominant, AR-autosomal recesiv, SNCF-sindrom nefritic congenital tip filandez.

Fiziopatologie

Proteinuria

Creşterea permeabilităţii glomerulare pentru proteinele plasmatice este cauzată de alterarea funcţiei de barieră electrică şi/sau dimensională a MBG. Pierderea proteinelor în urină depinde atât de mărimea şi încărcătura electrică ale moleculei proteice, cât şi de natura defectului de permselectivitate. Albumina este încărcată electronegativ şi se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecţiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulelor şi cu defecte ale barierei dimensionale, se pierd în urină atât albumina, cât şi proteine mai mari (IgG). Rata excreţiei de proteine este influenţată de RFG, fluxul plasmatic renal, activitatea sistemului renină-angiotensină, sinteza şi concentraţia plasmatică a albuminei, aportul proteic. Scăderea marcată a concentraţiei albuminei serice e însoţită de scăderea proteinuriei; şi invers, administrarea intravenoasă de albumină e însoţită de creşterea proteinuriei [21,25,27, 35,41,97,98,100].

Gravitatea leziunilor glomerulare este corelată cu selectivitatea MBG.

Hipoproteinemia

Pierderile urinare de albumină produc stimularea sintezei de

albumină, compensând astfel, parţial trecerea albuminei în urină şi în spaţiul interstiţial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. Scăderea presiunii oncotice a plasmei, datorită hipoalbuminemiei în sinusoidele hepatice, este stimulul sintezei de albumină [65,100].

IgG sunt scăzute în ser, gradul scăderii necorelând cu magnitudinea pierderilor. Pe lângă pierderile renale, intervin inhibiţia sintezei, şi creşterea excreţiei fracţiilor extrarenale. Pierderea proteinelor care leagă hormonii (colecalciferol binding-protein, tiroxin binding-protein) poate influenţa relaţia dintre fracţia liberă, activă a hormonilor şi fracţia legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterări ale distribuţiei hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindrom Cushing mai rapid decât nonnefroticii. Fibrinogenul poate fi crescut, ca şi factorii V, VII, VIII, X ai coagulării [31,100].

Antitrombina III este scăzută în hipoproteinemiile severe. Ca urmare, activitatea procoagulantă este crescută, la aceasta adăugându-se disfuncţia endotelială, creşterea numărului şi adezivităţii trombocitelor, creşterea viscozităţii sanguine şi hiperlipidemiei [31,100].

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia în SN se caracterizează prin alterări ale tuturor claselor de lipoproteine în ceea ce priveşte concentraţia lor plasmatică, compoziţia şi rata de metabolizare. Sunt crescute raporturile colesterol/trigliceride şi lipide/apolipoproteine. Nivelul seric al colesterolului total, al fosfolipidelor şi al trigliceridelor este înalt.

Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminemiei şi poate persista după diminuarea/dispariţia acesteia.

Drept urmare a proteinuriei, catabolizarea lipoproteinelor, a chilomicronilor este scăzută (prin urină se pierde lipoprotein-lipaza – enzimă care catabolizează aceste lipoproteine) [90,100].

Homeostazia sodiului şi mecanizmul formării edemelor

Unul din factorii fundamentali este scăderea presiunii oncotice prin hipoalbuminemie. Scăderea albuminelor determină scăderea presiunii oncotice, cu trecerea lichidelor în spaţiile interstiţiale, urmată de edeme şi hipovolemie. Hipovolemia determină secreţia de renină-angiotensină-aldosteron şi, ulterior, de hormonal antidiuretic (ADH), cu apariţia edemelor [19,62].

Astfel în producerea edemelor sunt implicate:

- pierderea barierei anionice a membranei bazale este responsabilă de proteinurie;

• o anomalie tubulară asociată, localizată la nivelul tubului colector, este responsabilă de retenţia hidro-sodică;

• hipoproteinemia şi creşterea complianţei spaţiului interstiţial, favorizând acumularea în exces a lichidelor, protejează organismul de o supraîncărcare a spaţiului intravascular [19,62,86].

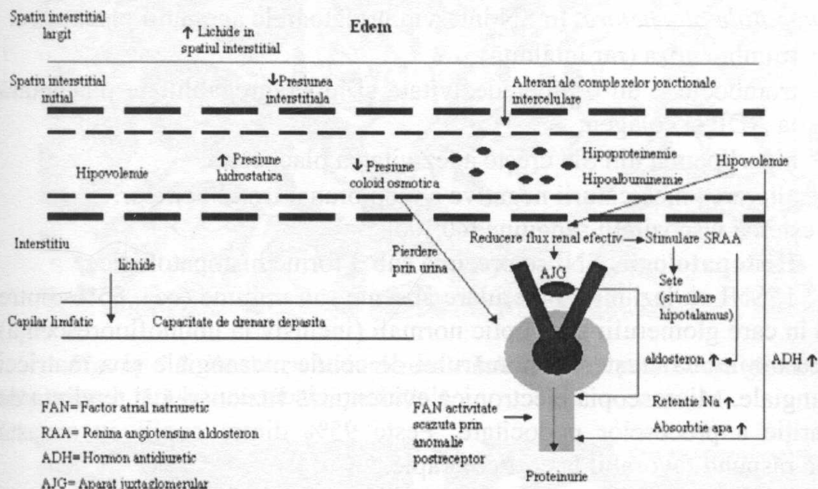


Figura 3.1. Mecanismul formării edemelor

Tulburările echilibrului fluido-coagulant

În SN se atestă o tendinţă spre hipercoagulabilitate, explicată prin implicarea următoarelor mecanisme:

1. *Rolul coagulării.* În SN apar următoarele modificări ale factorilor de coagulare:
   - creşterea concentraţiei factorilor ii, v, vii, viii, x şi xiii.
   - creşterea concentraţiei fibrinogenului.
   - scăderea concentraţiei factorilor ix, xi şi xii.
2. *Alterarea sistemului inhibitor al coagulării.* Aceasta intervine în patogenia accidentelor tromboembolice prin:
   - scăderea concentraţiei AT III; care apare în proteinurii mai mari de 10g/24h;
   - apariţia valorilor normale sau chiar crescute ale proteinei C şi ale macro-globulinemiei, care pot compensa pierderile de AT III;
   - creşterea sau scăderea valorilor proteinei S.

3. *Anomaliile fibrinolizei.* In SN apar următoarele anomalii ale fibrinolizei:

- scăderea concentraţiei plasminogenului secundar pierderilor urinare;
- eliberarea activatorilor plasminogenului este normală, sau crescută;
- scăderea inhibitorilor plasminei;

4. *Anomaliile plachetare.* În SN intervin următoarele anomalii plachetare:

- trombocitoza (rar întâlnită);
- trombocitele au o hiperadezivitate şi hiperagregabilitate plachetară la ADP şi colagen;
- hiperlipemia din SN creşte adezivitatea plachetară;
- alterarea încărcăturii negative a membranei trombocitelor.

5. Creşterea viscozităţii sanguine [40,100].

Histopatologie. SNI se prezintă sub 3 forme histopatologice:

1. SNI cu leziuni glomerulare absente sau minime (cca. 85% dintre SNI) în care glomerulii apar optic normali (inclusiv la imunofluorescenţă) sau cu o minimă creştere a numărului de celule mezangiale şi a matricei mezangiale. Microscopia electronică evidenţiază fuzionarea şi tendinţa de dispariţie a proceselor podocitare. Peste 95% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

2. SNI cu proliferare mezangială difuză (cca. 5% dintre SNI). Circa 50-60% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

3. Glomeruloscleroza focală (cca.10% dintre SNI), în cadrul căreia debutul este în medulară (de aceea uneori biopsia renală poate fi eronat interpretată drept formă cu leziuni glomerulare minime). Această formă este adesea progresivă, afectând în final toţi glomerulii, totuşi cca. 20% dintre copii răspund favorabil la corticosteroizi sau la citotoxice [26].

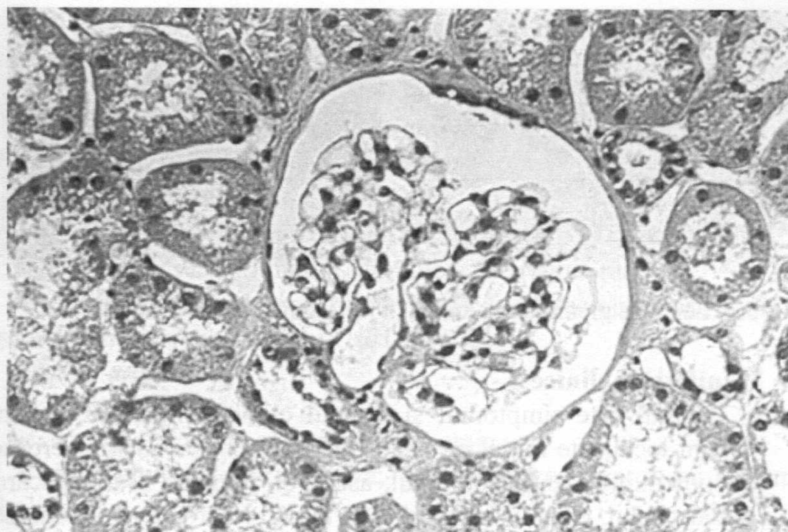


Figura 3.2. Boala cu leziuni renale minime. La microscop, glomerulele apar normal, fără leziuni tubulointerstiţiale.

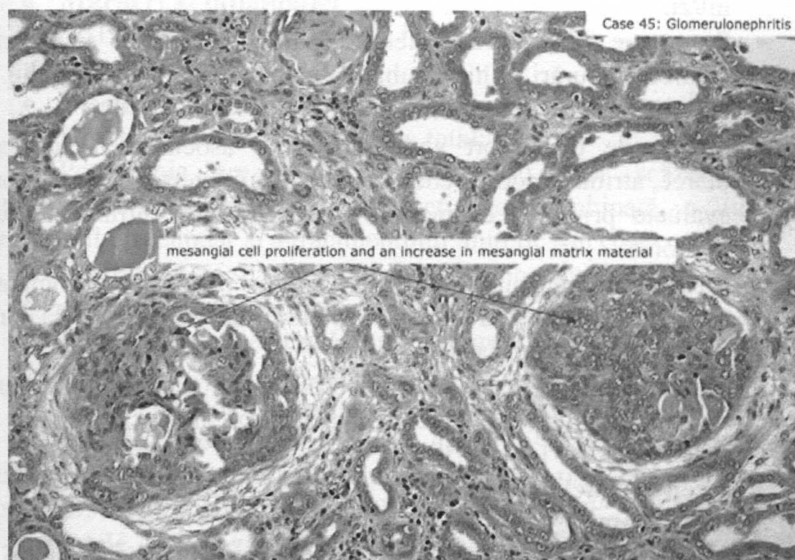


Figura 3.3. Proliferarea difuză mezangială, cu un număr crescut de celule mezangiale şi matrice mezangială.

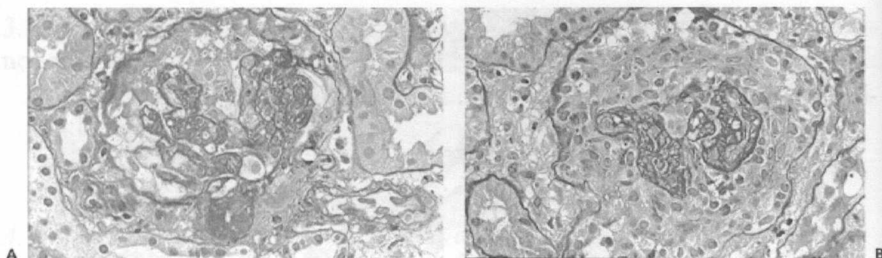


Figura 3.4. Scleroza glomerulară focală (*A*) şi segmentală (*B*).

Manifestări clinice

- Edemul este simptomul şi semnul clinic obligatoriu. Edemele sunt localizate iniţial pe faţă şi gambe, apoi invadează seroasele, constituindu-se hidrotoraxul, ascita şi, mai rar, hidropericardul, hidrocelul, edemul cerebral şi laringian (disfonie) sau pancreatic (crize dureroase abdominale). Edemele subcutanate sunt albe, moi, pufoase, depresibile, nedureroase şi declive.
- Oliguria apare în perioada de constituire a edemului; sub 250 ml/zi.
- Simptome şi semne generale: paloare, astenie, inapetenţă, cefalee, tulburări psihice, subfebrilitate, hepatosplenomegalie.
- HTA lipseşte în SN pure.
- Semne de disconfort abdominal sunt asociate cu anorexie, diaree, atribuite adesea edemului peretelui intestinal, care trebuie evaluate printr-un examen al abdomenului pentru a exclude peritonita.
- Manifestările respiratorii – consecinţă a distensiei abdominale, asociată sau nu cu revărsat pleural ce se manifestă prin: polipnee, dispnee, cianoză.
- Malnutriţia – apare în SN cu evoluţie îndelungată şi proteinurie masivă, agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei de lungă durată [31,42,77,100].

Examene paraclinice

Semne urinare

- **Proteinuria:** minimum 3,5 g/24h/1,73 m^2; obişnuit cu valori 5-10 g/24h; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluţiei bolii; calitativ proteinuria se clasifică în „selectivă" şi „neselectivă":

✓ *în proteinuria selectivă, electroforeza urinară indică prezenţa*

aproape exclusivă de albumină şi de globuline, cum ar fi siderofilina şi unele α_2-globuline; este prezentă în SN pur, steroidsensibil;

✓ *în proteinuria neselectivă sunt prezente toate fracţiile globulinice ale plasmei şi gamma-globulinele cu greutate moleculară crescută; este prezentă în sindromul nefrotic impur, steroidrezistent.*

- **Lipiduria:** nu depăşeşte 1 g/24h;
- **Sedimentul urinar:** hematiile sau leucocitele sunt absente în SN pur; sunt prezenţi cilindri hialini, granuloşi (de regulă rar);
- **Modificările electroliţilor urinari:** scăderea eliminării sodiului şi creşterea eliminării potasiului [31,61,77,100].

Semne umorale

- **Proteine serice**

✓ hipoproteinemie cu hipoalbuminemie

✓ hiperglobulinemie relativă, cu inversarea raportului albumine/globuline;

✓ hipogamaglobulinemie;

✓ creşterea macroglobulinelor şi β-lipoproteinelor;

- **Hiperlipidemie şi hipercolesterinemie**
- **Markeri ai inflamaţiei**

✓ VSH crescut în faza activă a bolii;

✓ Anemie hipocromă.

- **Diselectrolitemii în SN**

✓ Hiponatriemie cu creşterea Na total;

✓ Potasiemia are valori normale sau uşor scăzute, datorită pierderilor urinare produse sub acţiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar şi a tratamentului diuretic sau corticosteroid;

✓ Calcemia este scăzută, mai ales fracţiunea legată de proteine.

Explorarea stării funcţionale a rinichilor

✓ Ureea, creatinina serică sunt de regulă normale. În faza oligurică pot fi moderat crescute.

✓ Disfuncţia glomerulară este evidentă în SN impur;

Pentru stabilirea diagnosticului de SN se vor efectua examene radiologice (torace, abdomen, sinusuri), ecografia renală, teste pentru hepatita B, SIDA etc. [31,61,77,100].

Testele serologice (ANA, anti-ADN-dublu catenar, ANCA, complementul, fracţia C3, C4, CH50, crioglobuline, CIC etc.) completează investigaţiile paraclinice în cazul pacienţilor cu SN din bolile de colagen (LES, poliarterita nodoasă, dermatite, miozite etc.).

- Teste la HIV, hepatite B, C
- Testare genetică
- Ecografie renală
- Testul Mantoux
- Biopsia renală [61,77].

Indicaţii pentru biopsia renală în SN

- SN la vârsta 6-12 ani
- SN steroiddependent: apariţia steroiddependenţei sau SN frecvent recidivant după administrarea citostaticelor
- SN steroidrezistent
- Hipertensiune cu revală persistentă, hematurie, scăderea funcţiei renale
- Suspecţie la glomerulonefrită (GN) secundară (amiloidoză, vasculite sistemice, sau maladii a ţesutului conjunctiv etc.) [61].

Caz clinic 1

Pacientul C.I. data naşterii: 05.06.2009, f/o 1-3489 a fost internat în secţia nefrologie IMSP IM şi C în perioada 29.03.2014-23.04.2014 cu edeme generalizate, micţii rare, fatigabilitate.

Anamnesticul bolii

Bolnav de pe 24.03.2014 când au apărut edeme periorbitale, care treptat au progresat, de pe 27.03.2014 edeme generalizate. Pe 29.03.2014 a fost internat în spitalul raional cu diagnosticul clinic - GNA sindrom nefrotic în debut, funcţia rinichilor păstrată.

În secţie nefrologie IMSP IM şi C s-au efectuat următoarele investigaţii paraclinice şi consultaţii ale specialiştilor:

Analiza generală a sângelui: 30.03.2014. Hb 124 g/l;Eritrocite 3,9x 10^{12}/l; Leucocite 7,8 x 10^{9}/l; nesegmentate 10%; segmentate 46%; eozozinofile 2%; limfocite 40%; monocite 4%; VSH 45 mm/oră; 28.04.2014. Hb 124 g/l; Eritrocite 3,4 x 10^{12}/l; Leucocite 8,0 x 10^{9}/l; nesegmentate 11%; segmentate 65%; eozinofile 4%; limfocite 17%; monocite 5%; VSH 25 mm/oră;

Teste biochimice: 30.03.2014. Proteina totală 47,0g/l; urea 5,0 mmol/l; creatinina 45,0 mmol/l; bilirubina totală 7,9 mmol/l; bilirubina liberă 7,9 mmol/l; AlAT 12,0 UI/l; AsAT 29,0 UI/l; colesterol total 11,7 mmol/l; β-lipoproteide 94 mmol/l; K 4,54 mmol/l; Na 141 mmol/l; Ca 2,14 mmol/l, Cl 107 mmol/l;

22.04.2014. Proteina totală 56 g/l; urea 4,8 mmol/l; creatinina 57 mmol/l; colesterol total 11,0 mmol/l; β-lipoproteide 88 mmol/l; protrom-

bina 95%; fibrinogen 7,2 g/l; ASLO negativ; CIC 40 UDO.

Examenul sumar al urinei: 30.03.2014. Culoarea galbenă; pH acidă; transparenţa – transparent; proteina 3,5 g/l; densitatea 1022; epiteliu plat 1-2 c/v; leucocite 1-2 c/v; eritrocite nemodificate 1-2 c/v.

Urina la proteină timp de 24 ore : 2.04.2014 –3,7g/24 ore;

USG organelor interne şi sistemului urinar: Rinichii cu contur clar ,situaţi tipic: Rinichiul drept 80x33 mm, Rinichiul stâng 81x 25 mm, parenchimul bilateral 12 mm, ecogenitate sporită bilateral; bazinetele: drept 7 mm, stâng 5 mm; vezica urinara plina; în cavitatea abdominală lichid liber până la 5-7 mm;

Ficatul: Lobul drept 110 mm, Lobul stâng 44 mm, V.Porta 7 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitate sporită, sub ficat lichid liber până la 41 mm, Vezica biliară 77x20 mm, inflexiune la gât; pancreasul 10x9x10 mm, contur regulat, omogen,ecogenitatea medie, Splina 80 mm, omogenă.

În baza datelor anamnestice, clinice, paraclinice a fost stabilit diagnosticul clinic: Glomerulonefrită acută sindrom nefrotic debut, funcţia rinichilor păstrată. Dereglări funcţionale ale tractului digestiv. Hepatită reactivă nespecifică. A fost iniţiat tratament cu Prednisolon în doză 2 mg/kg/24h per os în 3 prize pe parcurs de 6 săptămâni, Cefatoxim, furosemid, spirolonacton, calciu gluconat, dipiridamol, almagel, creon, carsil.

Pe data 21.05.2014 se internează repetat în secţia nefrologie IMSP IM şi C pentru evaluarea clinico-paraclinică şi aprecierea eficacităţii tratamentului hormonal. În secţie nefrologie IMSP IM şi C s-au efectuat următoarele investigaţii paraclinice:

Analiza generală a sângelui: - Hb 115 g/l; Eritrocite 3,7 x 10^{12}/l 3,7; Leucocite 6,1x 10^9/l; nesegmentate 8%; segmentate 44%; eozinofile 2%; limfocite 42%; monocite 6%; VSH 6 mm/oră;

Teste biochimice: Proteina totală 68g/l; urea 5,8 mmol/l; creatinina 64,0 mmol/l; colesterol total 6,1 mmol/l; β-lipoproteide 49 mmol/l; K 4,5 mmol/l; Na 140 mmol/l; Ca 2,52 mmol/l, protrombina 90%; fibrinogen 2,7 g/l;

Examenul sumar al urinei: 22.05.2014. Culoarea galbenă; pH acidă; transparenţa – transparent; proteina negativă; densitatea –1022; epiteliu plat 1-2 c/v; leucocite 1-2 c/v; eritrocite nemodificate 0-1c/v.

Urina la proteină timp de 24 ore : 24.05.2014 –negativă.

Tratament: prednisolon în doză 1,5 mg/kg/48 h până la 6 săptămâni cu reducerea treptată a dozei. Luînd în vedere datele clinice, paraclinice la

copil a fost stabilit diagnosticul clinic: Glomerulonefrita acuta sindrom nefrotic steroidsensibil, remisiune, funcţia rinichilor păstrată.

Caz clinic 2

Pacientul M.V., data naşterii 09.08.2007., f/o 2-5184 a fost internat în secţia nefrologie IMSP IM şi C în perioada 12.06.2014-25.06.2014 cu acuze la edeme generalizate, anasarca, oligoanurie, proteinurie marcată.

Anamnesticul bolii

Bolnav din luna 04.2013 când după o Pneumonie acută la copil s-a dezvoltat sindrom nefrotic. A fost examinat şi a urmat tratament la SCM „V. Ignatenco" secţia uronefrologie cu diagnosticul clinic GNA cu sindrom nefrotic. S-a efectuat tratament cu prednizolon în doză 2 mg/kg/24 h, apoi 1,5 mg/kg/48 h cu efect pozitiv, dar în luna 08.2013 copilul a suportat infecţie respiratorie acută după care în analizele urinei a reapărut proteinuria. Au fost efectuate examinări repetate în secţia nefrologie IMSP IM şi C.

Pe 17.10.2013-07.10.2013 în sumarul urinei sa atestat proteinurie - 10,4g/l şi 2,73-2,28 g/l în urină la proteină timp de 24 h.

Pe 30.12.2013-15.01.2014 în sumarul urinei sa determinat proteinurie- 1,22 g/l şi 2,3 g/l în urină la proteină timp 24h., hipoproteinemie 60 g/l.

La momentul internării a fost administrat Prednisolon în doză 1,5 mg/kg/48h pe parcurs de 5 săptămâni, iar pe fondalul infecţiei respiratorii acute a reapărut proteinuria. Din luna 04.2014 copilul sa aflat în remisie clinico-paraclinică. Pe 08.06.14 în mod urgent a fost internat în SR Bălţi cu anasarcă, anurie, semne de hipercoagulare, proteinurie severă, apoi şi transferat în IMSP IMşiC secţia Nefrologie.

În secţie nefrologie s-au efectuat următoarele investigaţii paraclinice şi consultaţii ale specialiştilor:

Analiza generală a sângelui: 13.06.14. Hb 141 g/l; Eritrocite 4,4 x 10^{12}/l; ic 0,96; Trombocite 364,1x10^9/l; Leucocite 8,0 x 10^9/l; nesegmentate 4%; segmentate 74%; limfocite 18%; mononocite 4%; VSH 40 mm/oră; 23.06.2014 - Hb 146 g/l; Eritrocite 4,6 x 10^{12}/l; Leucocite 9,6 x 10^9/l; nesegmentate 4%; segmentate 70%; eozinofile 1%; limfocite 23%; monocite 2%; VSH 12 mm/oră;

Teste biochimice: 13.06.2014. Proteina totală 43,0 g/l; urea 6,3 mmol/l; creatinina 56 mmol/l; β-lipoproteide 112 mmol/l; K 5,36 mmol/l; Na 139 mmol/l; Ca 2,19 mmol/l; colesterol 11,7 mmol/l; lipide generale 10,9 mmol/l; 23.06.2014 - urea 4,5 mmol/l; creatinina 51 mmol/l; β-lipoproteide 74 mmol/l; K 4,54 mmol/l; Na 142 mmol/l; Ca 2,39 mmol/l;

13.06.2014 – Protrombina 89%; fibrinogen 5,44 g/l; 17.06.2014 – Protrombina – 100%; fibrinogen 6,2 g/l.; 23.06.2014 - Protrombina 96%; fibrinogen 2,9 g/l;

Examenul sumar al urinei: 13.06.2014. Culoarea galbenă; pH acidă; transparenţa – transparent; proteina 5,5 g/l; densitatea –1022; epiteliu plat 1-2 c/v; leucocite 13 c/v; eritrocite nemodificate 1-2 c/v.

ASL-O negativ; CIC – 40 UDO

Urina la proteină timp 24 ore: 16.06.2014 – 0,86 g/24 ore; 18.06.2014 -0,09 g/24 ore; 19.06.2014- 0,06 g/24 ore; 23.06.2014 – 0,02 g/24 ore;

USG sistemului urinar: 13.06.2014. Rinichii cu contur clar ,situaţi tipic: Rinichiul drept 83x36 mm, Rinichiul stâng 81 x36 mm, parenchimul bilateral 14 mm, ecogenitate sporită; bazinetele nu-s dilatate; Vezica urinară goală; desupra vezicii urinare colecţie lichidiană până la 60x48 mm , în cavitatea pleurală pe dreapta posterioră lichid liber până la 14 mm.

USG organelor interne: 13.06.2014. Ficatul: Lobul drept 116 mm, Lobul stâng 43 mm, V.Porta 6 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitate sporită, sub ficat lichid liber până la 41 mm, Vezica biliară 71x21 mm, piriform; sub splină lichid liber până la 28 mm, Duodenul cu pereţii hipoecogeni - 3 mm, cu lichid; Pancreasul 10x10x11 mm, contur regulat, ecogenitate medie, omogen; Splina 80 mm, omogenă.

USG organelor interne: 23.06.14. În dinamică date de lichid liber în cavitatea abdominală şi pleurală nu sa vizualizat. A urmat tratament medicamentos cu: Prednizolon în doză 2mg/kg/24h în 3 prize per os după schemă, dipiridamolum, almagel, clexan, secrol, ceftriaxon, furosemid. În baza datelor anamnestice, clinice şi paraclinice la copil a fost stabilit diagnosticul clinic: Glomerulonefrită acută sindrom nefrotic evoluţie recidivantă (recidiva 3) perioada activă, steroiddependent, funcţia renală păstrată. Pneumonie acută, pe dreapta. Pleurezie exudativă.

Caz clinic 3

Pacientul B.A. data naşterii: 05.10.2009, f/o 1-12022 a fost internată în secţia nefrologie IMSP IM şi C în perioada 11.09.2014-31.10.2014 cu edeme generalizate, micţii rare, dureri în abdomen, proteinurie până la 3,3 g/l.

Anamnesticul bolii

Pe 23.06.2014 a suportat intoxicaţie alimentară şi a fost internată în Spitalul de Boli Infecţioase ”T.Ciorbă”din o.Chişinău. Dupa externare a fost consultată de nefrolog din cauza prezenţei acuzelor la mictii rare,

edeme la gambe şi periorbitale preponderent matinale. A fost internată în secţia Terapie Intensiva şi Reanimare a IMSP SCMC „V.Ignatenco" cu acuze la micţii rare, în cantităţi mici, edeme generalizate, adaos ponderal, subfebrilitate până la 37,8°C, tusă semiproductivă. În baza datelor clinice,paraclinice a fost stabilit diagnosticul clinic de glomerulonefrită acută sindrom nefrotic în debut cu funcţia rinichilor păstrată. Sa iniţiat tratament cu Prednisolon în doză 2 mg/kg/24 h timp de 6 săptămâni, apoi 1,5 mg/kg/48h timp de 6 săptămâni, antibacterial, diuretice, dezagregante, antacide, preparate de kaliu, calciu. După efectuarea tratamentului hormonal în sumarul urinei proteinuria se menţinea la valori 1,7 - 1,9-3,3 g/l.

In secţie nefrologie IMSP IM şi C s-au efectuat următoarele investigaţii paraclinice şi consultaţii ale specialiştilor:

Analiza generală a sângelui: 12.09.2014. Hb 126 g/l; Eritrocite 3,9 x 10^{12}/l; ic 0,96; Leucocite 11,0 x10^{9}/l; nesegmentate 10%; segmentate 38%; eozinofile 2%; limfocite 48%; monocite 2%; VSH 55 mm/oră;

24.09.2014 - Hb 124 g/l; Eritrocite 3,9 x 10^{12}/l; ic 0,96; Leucocite 7,4 x10^{9}/l; nesegmentate 4%; segmentate 58%; limfocite 36%; monocite 2%; VSH 53 mm/oră;

Teste biochimice: 12.09.2014. Proteina totală 48,8 g/l; urea 3,7 mmol/l; creatinina 0,050 mmol/l; β-Lipoproteide 115 mmol/l; K 4,52mmol/l; Na 138 mmol/l; Ca 2,10 mmol/l; colesterolul total 13,4 mmol/l; 22.09.2014 Proteina totală 52g/l; urea 4,9 mmol/l; creatinina 0,084 mmol/l; β- Lipoproteide 120 mmol/l; K 4,46mmol/l; Na 141 mmol/l; Ca 2,40 mmol/l;

Coagulograma: 12.09.2014. protrombina 86%; fibrinogen 5,2g/l; 17.09.2014 - protrombina 106%; fibrinogen 2,0 g/l.

Examenul sumar al urinei: 12.09.2014. Culoarea – galbenă; pH alcalin; transparenţa transparent; proteina 1,0 g/l; densitatea –1020; epiteliu plat 2-3 c/v; leucocite 1-2 c/v; eritrocite nemodificate 20-25 c/v; 23.09.2014 – culoarea – galbenă; pH alcalin; transparenţa – transparent; proteina 2,9 g/l; densitatea –1020; epiteliu plat 2-3 c/v; leucocite 5-6 c/v; eritrocite nemodificate 20-24 c/v; 26.09.2014 – culoarea – galbenă; pH alcalin; transparenţa transparent; proteina 3,1 g/l; densitatea –1020; epiteliu plat 4-6 c/v; leucocite 37-40 c/v; eritrocite nemodificate 13-15 c/v;

Urina la proteină timp de 24 ore: 15.09.2014 – 2,4 g/24 ore; 16.09.2014 – 4,32 g/24 ore; 23.09.2014 – 3,0 g/24 ore; 26.09.2014 – 3,4 g/24 ore;

Proba Neciporenco: 18.09.2014. Leucocite 0.3x10^6/l; Eritrocite 15.8x 10^6 /l;

USG organelor interne şi sistemului urinar: 12.09.2014. Ficatul: Lobul Drept 106 mm, Lobul Stâng 37 mm, V.Porta 6 mm, conturul regulat, parenchimul omogen, ecogenitate crescută; Vezica biliară 69x24 mm, periform; Pancreasul 13x12x16 mm, contur neregulat, şters, parenchimul neomogen, ecogenitatea crescută sporit; Splina 77 mm. omogenă.

Rinichii : Rinichiul Drept 97x42 mm, Rinichiul Stâng 95x41 mm, parenchimul bilateral 13 mm, ecogenitate sporită; bazinetele: drept 4 mm, stâng 3 mm; vezica urinară - plină; după micţie: în vezica urinară se vizualizează lichid pâna la 11 ml.

Radiografia organelor cutiei toracice 17.09.2014. Desenul pulmonar accentuat, cu infiltrat perivascular şi peribronhial. În regiunea hilului pulmonar pe dreapta se vizualizează infiltrat pneumonic slab. Sinusurile libere. Cordul fãra modificări.

Consultaţia pneumonologului 22.09.2014. Bronhopneumonie pe dreapta, perioada de reabsorbţie. Consultul alergologului (1.09.2014): Dermătită alergică.

A urmat tratament medicamentos cu Prednisolon în doză 2mg/kg /24h per os în 3 prize, apoi Prednisolon 30 mg/48 h per os, de pe 22.09.2014 puls terapia cu metilprednisolon în doză 25 mg/kg/24h N3, almagel, dipiridamol, fraxiparina, captopril, enap H.

După efectuarea puls terapiei cu Metilpred N 3. au fost efectuate examinări paraclinice.

Urina la proteină în 24 ore: 07.10.2014 – 4,5 g/24 ore; 08.10.2014 – 4,0 g/24 ore; 09.10.2014 – 3,5 g/24 ore; 10.10.2014 – 1,7 g/24 ore; 03.10.2014 – 0,84 g/24 ore; 15.10.2014 – 0,99 g/24 ore; 16.09.2014 – 0,84 g/24 ore;

Analiza biochimică a sângelui 15.10.2014 – Proteina totală 53 g/l; urea 6,0 mmol/l; creatinina 52 mmol/l, β-lipoproteide 115 mmol/l; K 4,23 mmol/l; Na 138 mmol/l; Ca 2,27 mmol/l.

În baza datelor anamnestice, clinice, paraclinice hipoproteinemie 48,8-53g/l, proteinurie 4,5 g/l după efectuarea puls terapiei cu metilpred 25 mg/kg N3 la copil este prezent diagnosticul clinic - Glomerulonefrita acuta sindrom nefrotic, hematurie, hipertensiune, acutizare, steroidrezistent, funcţia renala păstrată, sindrom Cuşing iatrogen, dermatită alergică. Având în vedere steroidrezistenţa în tratament va fi necesară includerea imunosupresoarelor.

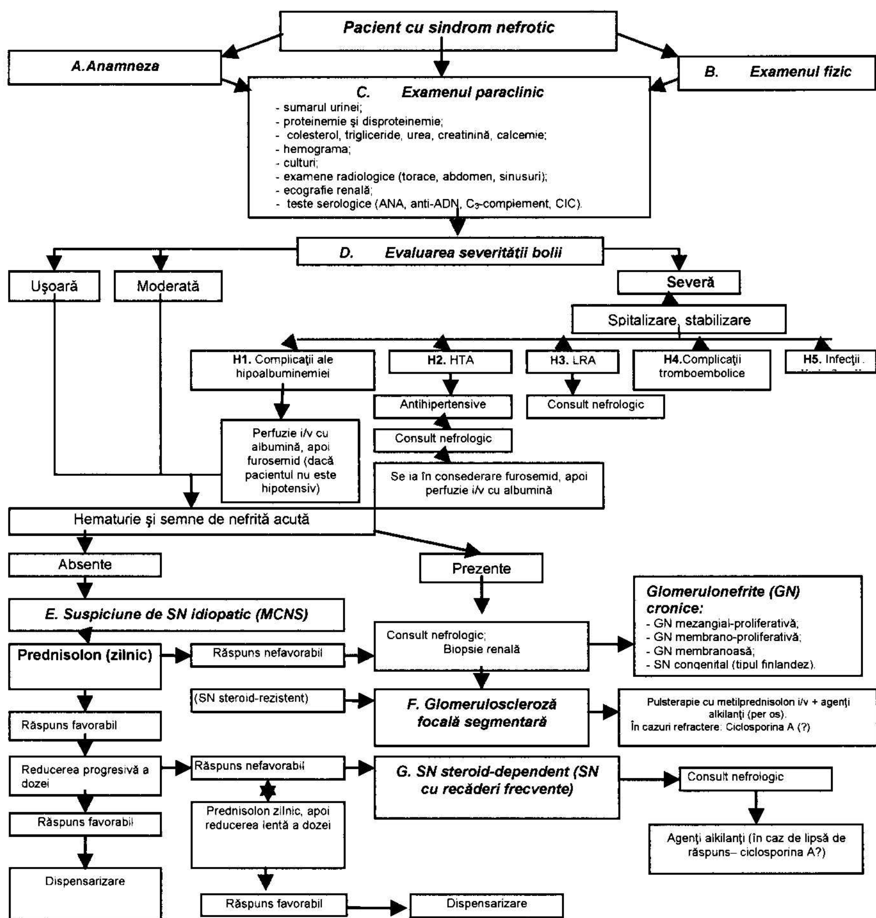


Figura 3.5. Algoritmul general de conduită a pacientului cu SN

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criteriile ce definesc SN: vârsta mică la debut, absenţa afectărilor funcţiilor renale, valorile normale ale complementului seric şi răspunsul favorabil la corticoterapie [61,77].

Diagnosticul diferenţial se efectuează cu edemele de altă natură decât cea renală: enteropatia exsudativă, edemul angioneurotic, hepatopatiile cronice, malnutriţia cardiacă, edemele endocrine etc.

Tratament

Selectarea tacticii de tratament a SNSM este determinată de complexitatea tratamentului primului epizod al SN şi al recidivelor

ulterioare, SN frecvent recidivant, de formele steroid-dependente şi steroid-rezistente, cât şi de tratamentul complicaţiilor terapiei hormonale şi citostatice [42,50,61,71,87].

Spitalizarea pacienţilor cu SN este obligatorie. Repausul la pat se indică doar în cazul edemelor severe, infecţiilor intercurente şi scăderi ponderale masive prin diureză abundentă.

În caz de edeme, oligurie şi o eventuală HTA, dieta va fi strict hiposodată. După dispariţia edemelor, dieta poate fi moderat hiposodată (1-2 g/zi), incluzând lapte, pâine obişnuită şi alimente bogate în proteine.

Aportul de lichide va fi redus doar în prezenţa edemelor severe.

Aportul proteic va fi de 2-3 g/kg/zi, preferându-se proteinele de origine animală.

Se recomandă o modestă restricţie de lipide (în special de origine animală, bogate în colesterol şi trigliceride). În rest, dieta va include: glucide (4-8 g/kg/zi), vitamine, fructe şi legume proaspete (aport de potasiu)[100].

Tratament simptomatic

Terapie cu diuretice

Utilizarea diureticelor este importantă în conduita pacienţilor cu SN. Se vor administra: furosemid – 1-2 mg/kg/24 h, la necesitate – 3-5 mg/kg/24 h; spironolacton – 1-3 mg/kg/24 h (până la 10 mg/kg/24 h) în 2-3 prize. Efectul diuretic va apărea după 2-5 zile de la administrare; hipothiazid – 1 mg/kg/24 h (25-50 mg/24 h, începând cu doze minimale). În cazul micşorării clearance-ului creatininei endogene cu <50% faţă de nivelul normei, efectul preparatului lipseşte.

În cazul edemelor masive, tratamentul diuretic va fi dublat, cu scopul creşterii presiunii oncotice eficace, amplificând eficienţa diureticelor prin administrarea sol. Albumini 20-25% în doză 0,5-1g/kg (până la 5 ml/kg) – perfuzie intravenoasă cu administrarea de furosemid i/v 1-2 mg/kg la sfîrşitul perfuziei [19,61].

Complicaţiile terapiei cu diuretice: dereglări electrolitice, alcaloze metabolice, calcificări în rinichi, ototoxicitate etc.

Terapie cu antihipertensive

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA):

1) enalapril – 0,15-0,5 mg/kg/24 h, în 1-2 prize;
2) captopril – 0,3-5,0 mg/kg/24 h, în 1-2 prize.

La adolescenţi e posibilă administrarea antagoniştilor receptorilor de angiotensină (lozartan 0,75-1,44 mg/kg/zi, valsartan – 2 mg/kg/zi). În caz de ineficienţă, e posibilă combinarea IECA sau a antagoniştilor receptorilor de

angiotensină cu antagoniştii de calciu: nifedipine – 0,25-0,5 mg/kg/24 h, sublingual, în 2-4 prize [39,61].

Anticoagulantele şi **antiagregantele** se indică cu scopul profilaxiei trombozelor în cazul hipoalbuminemiei pronunţate (<20-15 g/l), la creşterea nivelului trombocitelor (>400x10^9) şi fibrinogenului (>6 g/l). În calitate de antiagregant se administrează dipiridamol – 3-5 mg/kg/zi, în 3 prize, timp de 2-3 luni; heparină – în doză de 200-250 un/kg/zi, în 4 prize, pe parcursul a 4-6 săptămâni. Se pot utiliza şi heparinele cu masă moleculară joasă (fraxiparina – 171 ME/kg sau 0,1ml/10 kg, subcutanat o dată pe zi, timp de 3-4 săptămâni; fragmina – 150-200 ME/kg, subcutanat, o dată pe zi, timp de 3-4 săptămâni, sub controlul coagulogramei) [39,40].

Tratamentul primului episod al SNSS

Multe studii relevă că în tratamentul SN utilizarea glucocorticoizilor ocupă o importanţă primordială. Eficacitatea tratamentului cu glucocorticoizi se evaluează după timpul instalării şi durata remisiunii clinico-paraclinice, frecvenţa recidivelor şi supravieţuirea pacienţilor.

Medicamentul de elecţie în tratamentul SN la copil este prednisolonul.

Tratamentul cu corticoizi în medicaţia sindromului nefrotic idiopatic (SNI) a început în anii 50 ai sec. XX. În 1956, medicul Gavin Arneil a raportat utilizarea cu succes a prednisolonului în tratamentul SNI pe un lot de 4 copii, în doză de 60 mg [9].

Astfel, în tratamentul primului epizod al SNSM prednisolonul se administrează în doza de 60 mg/m^2/24 h per os (dar nu mai mult de 60-80 mg/24 h), în 3 prize, timp de 4 săptămâni, apoi 40 mg/m^2 peste o zi, timp de 4 săptămâni. Cura generală de tratament constituie 2 luni (APN,ISKDC) [4,5,55].

După datele Ueda N. şi coaut. [99] au fost comparate 2 regimuri de tratament cu glucocorticoizi a episodului iniţial a SN – 2 şi 5 luni şi s-a demonstrat că utilizarea prednisolonului timp de 5 luni a fost mai eficientă în tratamentul SNSM. Astfel după Ueda N. tratamentul episodului iniţial a SN a inclus administrarea prednisolonului în doză de 60 mg/m^2/24 h zilnic timp de 4 săptămâni, apoi 60 mg/m^2/48 h timp de 4 săptămâni, cu micşorarea dozei la fiecare 4 săptămâni cu 10 mg/m^2/48 h, pe parcursul a 5 luni.

Conform studiilor efectuate de APN, J. Brodehl care au analizat frecvenţa recidivelor la copiii cu SNSM, şi au urmat un tratament cu prednisolon pe parcursul a 4, 8 şi 12 săptămâni, au concluzionat că

recidive ale SN, după 4, 8 şi 12 săptămâni de tratament hormonal, au constituit corespunzător 81 %, 61% şi 36% [4,5,18].

În 1990-1991, APN, J.Brodehl au revăzut protocoalele anterioare şi au confirmat clinic durata iniţială de 12 săptămâni de tratament cu glucocorticoizi în SNSM.

Deci, tratamentul cu steroizi al primului epizod al SNSM (după APN, J.Brodehl), a inclus administrarea prednisolonului în doza de 60 mg/m^2/24 h, timp de 6 săptămâni, apoi în doza de 40 mg/m^2/48 h, timp de 6 săptămâni [4,5,18].

Studii clinice randomizate au arătat că din numărul copiilor cu SNSM care au fost trataţi cu prednisolon la debut, timp de 3 luni, au dezvoltat recidive pe parcursul anului în 28% cazuri, iar după 2 luni de administrare a prednisolonului – 60% cazuri[4,5].

Studiile clinice randomizate de control efectuate de către APN, au demonstrat că prednisolonul administrat peste o zi s-a dovedit a fi mai eficient în menţinerea remisiunii, comparativ cu cel indicat pe parcursul a 3 zile consecutive pe săptămână [4,5,32,89].

Conform (KDIGO, 2012) tratamentul episodului iniţial a SN include administrarea prednizolonului per os zilnic în doză 60mg/m^2/24h sau 2mg/kg/24h (maximum 60mg/24h) 4-6 săptămâni, apoi 1,5 mg (maximum 40mg/48h) într-o singură priză pe parcurs de 2-5 luni, cu scăderea treptată a dozei [61].

Meta analiza studiilor clinice randomizate (422 copii) a demonstrat că riscul recăderilor la 12- 24 luni a fost redus cu 30% pentru cura de tratament de 3 luni şi mai mult în comparaţie cu cea de 2 luni. Totodată a fost observată o relaţie invers proporţională dintre durata de tratament şi riscul de recădere în cazul administrării prednisolonului până la 6 luni [50].

De asemenea, o meta analiză a 4 studii clinice randomizate (382 copii) a identificat că tratamentul cu steroizi timp de 6 luni reduce semnificativ riscul recăderilor la 12-24 luni comparativ curei de 3 luni. Nu au fost demonstrate diferenţe semnificative ale incidenţei efectelor adverse dintre loturile de studiu [50].

Studiile efectuate servesc drept argument că terapia cu corticosteroizi de lungă durată (6 luni) micşorează riscul recidivelor a primului episod al SNSM.

Tratamentul recidivelor SNSS la copii

Recidivă a SN se constată în cazul proteinuriei mai $\geq$ de 4 mg/m^2/oră, pe parcursul a 3 zile consecutive [61].

Tratamentul recidivelor rare ale SNSS

- Recidivele rare ale SNSS la copii se tratează cu prednison 60mg/m^2 sau 2mg/kg (maxim 60 mg/24h) doză unică zilnică până cînd copilul obţine remisie completă pentru cel puţin 3 zile [61].
- După obţinerea remisiei se administrează prednisolon, în doza (40mg/m^2 sau 1,5 mg/kg, maxim 40 mg/48h) într-o singură priză în zile alternante, timp de cel puţin 4 săptămâni [4,55,61].

Actualmente nu există studii clinice randomizate privitor la examinarea regimurilor de tratament cu corticosteroizi în recidivele rare ale SNSS. La copii cu recăderi frecvente ale SNSS, ISKDC a demonstrat că numărul recăderilor în primele 7 luni după tratament nu diferă semnificativ între copii trataţi cu prednison zilnic timp de 8 săptămâni comparativ cu administrarea prednisonului zilnic până la remisiune urmată apoi de 4 săptămâni de prednison administrat 3 zile consecutive din 7 zile [55].

În baza acestor date, copii cu recăderi rare ale SNSS necesită administrarea corticosteroizilor zilnic doar până la obţinerea remisiunii, urmată apoi de 4 săptămâni de prednison în zile alternante [61].

Tratamentul SN frecvent recidivant şi SD SNSS

- Recăderile la copii cu recidive frecvente (FR) sau steroidodependenţă (SD) ale SNSS se tratează cu prednison zilnic până când copilul obţine remisie pentru cel puţin 3 zile, urmate de cura de prednison în zile alternante cel puţin 3 luni [61].
- La copii cu SD SNSS, tratamentul cu prednison în zile alternante ineficient se substituie cu terapia zilnică cu prednison în doze mimale cu scopul menţinerii remisiei fără efecte adverse majore [45,61].

Aproximativ 40% dintre copii cu SNSS fac recidive frecvente sau steroido-dependenţă. La copii riscul de a face recidive frecvente sau de a deveni steroido-dependenţi creşte odată cu: perioada scurtă până la prima recădere, numărul de recăderi în primele 6 luni după iniţierea tratamentului ,vârsta precoce la debutul bolii [7], sexul masculin , timpul prelungit până la prima remisiune [68], infecţia la prima recădere şi hematuria în episodul primar [77]. Indicatorul primordial pentru o evoluţie cu recăderi frecvente este reprezentat de recidiva precoce după iniţierea tratamentului [75,102].

Un singur studiu clinic randomizat efectuat la copii cu SN recidivant a demonstrat că riscul recăderilor la 12 şi 24 luni a fost redus semnificativ prin tratament cu prednison timp de 7 luni comparativ terapiei cu durata de 2 luni [51]. Aceste date, precum şi datele despre

durata administrării prednisonului în episodul primar al SNSS, sugerează necesitatea tratării copiilor cu recidive frecvente sau SD SNSS cu cure mai lungi de corticosteroizi comparativ celor administrate copiilor cu recidive rare.

Studii clinice randomizate au demonstrat că administrarea zilnică a prednisonului pe parcursul infecţiilor respiratorii superioare şi altor infecţii au redus riscul recăderilor la copii cu steroidodependenţă a SNSS [51,61].

Un studiu observaţional a demonstrat că dozele mici de prednison în zile alternante (doza medie 0,48mg/kg/48h) reduc riscul recăderilor în cazul SNSS frecvent recidivant comparativ loturilor de control precedente. Ghidurile emise de British Association of Paediatric Nephrology recomandă de a administra copiilor cu SNSS steroido-dependent – prednizolon în doză 0,1-0,5 mg/kg/48h pentru cel puţin 3-6 luni înainte de micşorare a dozelor [28]. Ghidul emis de Indian Paediatric Nephrology Group recomandă de a micşora doza prednisonului până la 0,5-0,7 mg/kg/48h şi mai puţin, cu continuarea lui pe parcursul a 9-18 luni şi monitorizarea atentă a toxicităţii corticosteroizilor [11].

Terapia citostatică în SNSS recidivant şi frecvent recidivant, după datele majorităţii autorilor, este aplicată în cazul dependenţei steroide, toxicităţii şi steroid-rezistenţei [29,61].

Agenţii alchilanţi

Administrarea agenţilor alchilanţi (ciclofosfamidei şi clorambucilului) în SN la copii a fost descrisă pentru prima dată în anul 1963, apoi în 1966.

Ciclofosfamida se administrează în doză 2 mg/kg/zi timp de 8-12 săptămâni, doza maximă cumulativă constitue 168 mg/kg.

Ciclofosfamida nu se administrează până când copilul nu obţine remisiune prin corticosteroizi.

Alternativa a ciclofosfamidei, poate fi clorambucilul care se administrează în doză de 0,1-0,2 mg/kg/zi, timp de 8-12 săptămâni, doza maximă cumulativă fiind de 11,2 mg/kg [61,84].

Într-un studiu clinic randomizat cu supraveghere timp de 6-12 luni, agenţii alchilanţi micşorau riscul recidivelor comparativ cu prednison, placebo sau alte terapii nespecifice cu aproximativ 65% (Tabelul 3.4) [51].

Tabelul 3.4.

Meta-analiza studiilor clinice randomizate a remediilor substituienţi/adjuvanţi ai corticosteroizilor la copii cu SNSS frecvent recidivant sau steroidodependent [51]

Remediul	Nr de SCR	Nr de pacienţi	Rata riscului relativ de recădere (CI 95%)	Durata de supravegher e (luni)	Reducerea riscului relativ
Ciclofosfamida[a]	3	102	0,44 (0,26;0,73)	6-12	56%
Clorambucil[b]	2	32	0,13 (0,03;0,57)	12	87%
Levamizol[c,d]	5	269	0,43 (0,27;0,68)	4-12	57%
Mizoribina[e]	1	197	0,81 (0,61;1,05)	18	Nesemnificativ
Azatioprina[g]	2	60	0,90 (0,59;1,38)	6	Nesemnificativ

a) Ciclofosfamida şi prednison versus prednison
b) Clorambucil şi prednison vs. prednison, sau vs.placebo şi prednison
c) Levamizol şi prednison vs.placebo şi prednison; Levamizol şi prednison vs. prednison; Levamizol vs. prednison; Levamizol vs.tratament nespecific.
d) Un studiu cu doze mult mai mici de levamizol a fost exclus.
e) Mizoribina şi prednison vs.placebo şi prednison
f) Rata riscului de recădere= (Nr total de recăderi÷perioada de observaţie în lotul de tratament)÷(numărul total de recăderi÷ perioada de observaţie în lotul de control)
g) Azatioprina şi prednison vs.placebo şi prednison; Azatioprina şi prednison vs. Prednison.

În baza unei sinteze de studii observaţionale şi clinice randomizate, în SNSS frecvent recidivant administrarea agenţilor alchilanţi determină o rată de remisie de 72% după 2 ani, însă menţinută în doar 36% cazuri după 5 ani. Aceşti agenţi sunt mai puţin eficienţi în cazul SD SNSS, cu o rată de remisie de 40% şi 24% după 2 şi 5 ani respectiv [67]. Pentru pacienţii cu vârsta mai mică de 3 ani la debutul SNSS şi cei ce iniţiază tratamentul cu ciclofosfamidă mai devreme de vârsta de 3,8 ani este mai

puţin probabil de a obţine remisia pe termen lung comparativ copiilor, mai mari de 7,5 ani la care posibilitatea atingerii remisiei îndelungate este mai mare [10]. Tratamentul cu ciclofosfamidă timp de 8 săptămâni este semnificativ mai eficient în reducerea riscului recăderilor comparativ terapiei de 2 săptămâni (Tabelul 3.5). La pacienţii cu SD SNSS în cadrul unui studiu clinic randomizat nu este menţionată o diferenţă semnificativă a riscului de recădere dintre tratamentul cu ciclofosfamidă de 8 şi 12 săptămâni (Tabelul 3.5). Totuşi, potrivit studiilor de control precedente, Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie a conchis ca tratamentul de 12 săptămâni cu ciclofosfamidă este mai eficient comparativ terapiei cu durata de 8 săptămâni [29].

Două studii clinice randomizate cu o durată de supraveghere de 12-24 luni nu au evidenţiat nici o diferenţă semnificativă a riscului de recădere dintre tratamentul cu ciclofosfamidă per os sau i/v. [34]. Totuşi, după 6 luni de tratament, semnificativ un număr mai mare de copii trataţi lunar cu puls-terapie cu ciclofosfamidă au fost în remisie, comparativ celor supuşi terapiei per os timp de 8-12 săptămâni.(tabelul 3.5). Studiile clinice au demonstrat eficacitatea clorambucilului administrat în doze de 0,1-0,2 mg/kg/24h timp de 8 săptămâni (doza cumulativă 11,2 mg/kg). (tabelul 3.4).

Levamizolul se recomandă de a fi administrat în doză de 2,5 mg/kg/48h timp de cel puţin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor recidivează la stoparea levamizolului [17].

Studii clinice randomizate au demonstrat o reducerea semnificativă a riscului de recidivare pe parcursul tratamentului cu levamizol comparativ terapiei cu prednison, placebo sau terapiei nespecifice (Tabelul 3.4) [46].Un alt studiu clinic a relevat că, o doză mai mică (2,5 mg/kg de levamizol administrat în 2 zile consecutive timp de o săptămână) nu au redus riscul de recăderi comparativ lotului placebo. Studiile observaţionale au demonstrat prelungirea reducerii frecvenţei recăderilor atunci când este utilizat pe parcurs de 12-24 luni. Reacţiile adverse ale levamizolului sunt rare şi minore, şi includ leucopenie moderată, dereglări gastrointestinale. În cazuri rare au fost descrise vasculite cutanate [46].

Inhibitorii de calcineurină (CNI)

Ciclosporina A(CsA) a fost descoperită în anul 1970. În 1972, J. F. Borel a demonstrat că CsA are capacitatea de a inhiba cultura limfocitelor în lipsa efectului citostatic general, ceea ce a contribuit la apariţia termenului „citostatic selectiv”.

CsA a fost utilizată, pentru prima dată, în tratamentul copiilor cu SNSS frecvent recidivant şi steroid-dependent în anul 1985.

CsA reprezintă un inhibitor al sintezei IL-2, IL-3, IL-4, calcineurinei, micşorând răspunsul imun datorită reglării transcripţiei genelor citokinelor. Cea mai importantă dintre ele este interleukina-2, care reprezintă un factor important în activarea celulelor T în diferite procese imunologice. CsA inhibă producerea citokinelor T-helper (T-h1 şi T-h2), având şi un efect inhibitor asupra celulelor Langerhans şi dendritice, care au rolul de celule – ţintă pentru stimularea celulelor T[15].

CsA se administrează în doza de 4-5 mg/kg/24 h în două prize pe parcursul a 3, 6, 12 luni, cu scăderea treptată a dozei până la 0,1 mg/kg/săptămal, sub controlul nivelului seric iniţial - CsA (Co 80-160 ng/ml). În lipsa manifestărilor nefrotoxice şi a efectelor adverse, CsA se administrează, pe parcursul a 1-2 ani, cu efectuarea nefrobiopsiei repetate cu scopul excluderii modificărilor morfologice şi a nefrotoxicităţii ciclosporinice [61].

Două studii clinice randomizate nu au evidenţiat diferenţe semnificative a riscului de recădere dintre tratamentul de durată cu CsA comparativ tratamentului cu ciclofosfamidă sau clorambucil [79,83]. Totuşi, la evaluarea paraclinică peste 12-24 luni după tratament, CsA manifestă un risc mai înalt de recădere comparativ agenţilor alchilanţi.

În studiile observaţionale, CsA a menţinut remisiunea în 60-90% dintre copii cu SD SNSS, care au recidivat după tratamentul cu agenţi alchilanţi [79]. Totuşi, la copii cu SD SNSS etiologic determinat de boala renală cu modificări minimale în glomerule, confirmată la biopsia renală, doar 40% menţin remisiunea după 2 ani de tratament şi toţi recidivează, cu o medie de 26 zile, în cazul stopării tratamentului cu CsA.

Principalele efecte adverse ale CsA sunt disfuncţia renală, HTA, hipertrofia gingiilor şi hipertricoză [79].

Tacrolimusul este un imunosupresor selectiv nou, ce se utilizează în tratamentul SD şi SNSS. Tacrolimusul se administrează în SD SNSS în cazul efectelor adverse cosmetice a CsA în doza iniţială de 0,1 mg/kg/zi per os divizată în 2 prize cu corecţia dozei ulterioare sub controlul concentraţiei preparatului în sânge (nivelul iniţial – 5-10 ng/ml), în asociere cu prednisolon (1mg/kg/48 h, dar nu mai mult de 40 mg/48 h) cel puţin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor recidivează la stoparea preparatului [91].

Mecanismul acţiunii tacrolimusului este identic cu cel al CsA, reprimând producerea citokinelor T-helper, TNF şi a IL-1.

Studii clinice randomizate cu referire la utilizarea tacrolimusului la copii cu SNSS sunt limitate, deşi în baza unui studiu observaţional ce vizează tratamentul SNSD, s-a demonstrat eficacitatea acestuia a fi similară cu cea a CsA [91,104]. Tacrolimusul poate determina deasemenea disfuncţie renală şi HTA, însă semnificativ mai redusă hipertricoză; diabetus mellitus asociat terapiei cu tacrolimus a fost descris la copii cu SN [104].

Micofenolatul de mofetil

Mofetil-micofenolatul (MMF) a fost inclus în tratamentul glomerulonefritei la sfârşitul anilor 90 ai sec. XX, în calitate de preparat imunosupresor, administrat pacienţilor cu transplant de organe.

MMF inhibă sinteza *de novo*, oferind un efect deprimant asupra proliferării limfocitelor T şi B, producţiei anticorpilor; selectiv înbibă NO sintetaza. La copiii cu SNSR şi SNSD, MMF se administrează în doza iniţială de 1200 mg/m^2/24h sau 30mg/kg/zi în 2 prize, în combinaţie cu administrarea prednisolonului prin metoda alternativă, cu scăderea treptată a dozei până la anularea deplină. Durata terapiei cu MMF constitue cel puţin 12 luni,deoarece majoritatea copiilor recidiviază la stoparea lui [2,13,61].

Conform studiilor efectuate la copiii cu SNSD tratamentul cu MMF reduce numărul recidivelor mai mult de 50%, iar doza prednisolonului este redusă de 2 ori. Un studiu multicentric prospectiv, efectuat în SUA referitor la eficacitatea MMF la copiii cu SN frecvent recidivant şi SNSD, s-a demonstrat că remisiunea a fost obţinută în 75% din cazuri; în schimb, la 50% din pacienţi au fost semnalate recidive ale SN la finisarea tratamentului cu MMF[2,13,61].

Studii multicentrice randomizate controlate privitor la compararea eficacităţii MMF şi CsA în tratamentul SN frecvent recidivant confirmat morfologic prin SNSM au demonstrat că în grupa copiilor trataţi cu MMF pe parcursul unui an, RFG a crescut cu 6 ml/min/1,73 m^2, comparativ cu grupa copiilor care au administrat numai CsA şi la care a fost constată scăderea RFG cu 14 ml/min/1,73 m^2. Numărul recidivelor SN pe parcursul anului a fost mai mare la pacienţii care au administrat MMF, comparativ cu CsA [13,52].

Efectele adverse ale MMF, comparativ cu alte preparate imunosupresoare, sunt mai puţin exprimate şi se manifestă prin dureri în abdomen, diaree, anemie, leucopenie şi trombocitopenie. MMF nu induce nefrotoxitatea.

Tabelul 3.5.

Studiile clinice randomizate ce compară remediile substituienţi/adjuvanţi ai corticosteroizilor în SNSS frecvent recidivant şi steroidodependent [51]

Remediul	**Nr de SCR**	**Nr de pacienţi**	**Rata riscului relativ de recădere (CI 95%)**	**Durata de supraveghere (luni)**	**Concluzie**
Ciclofosfamida 8spt. vs. 2spt.	1	29	0,25 (0,07;0,92)	12	8 spt semnificativ mai efectiv
Ciclofosfamida 8spt. vs. 12spt.	1	73	0,98 (0,74;1,28)	24	Diferenţă nesemnificativă
Ciclofosfamida 8spt. vs. Clorambucil 8spt.	1	50	1,15 (0,69;1,94)	12	Diferenţă nesemnificativă
Ciclofosfamida i/v vs. p/o	2	83	0,99 (0,76;1,29)	12-24	Diferenţă nesemnificativă
Ciclofosfamida vs. Ciclosporina	1	55	1,07 (0,48;2,35)	9	Diferenţă nesemnificativă pe parcursul tratamentului
Clorambucil vs. Ciclosporina	1	40	0,82 (0,44;1,53)	6	Diferenţă nesemnificativă pe parcursul tratamentului
Ciclofosfamida i/v vs. Levamizol	1	40	1,00 (0,7;1,43)	12	Diferenţă nesemnificativă
Micofenolat vs. Ciclosporina	1	24	5,0 (0,68;36,66)	12	Diferenţă nesemnificativă (puţine cazuri)
Ciclosporina 5mg/kg vs. 2,5mg/kg	1	44	Coeficientul de risc 0,37 (0,18;0,79)	24	Dozele mari semnificativ mai efective

Rituximab

Rituximabul – anticorp monoclonal anti- CD20 – mediator al proliferării şi diferenţierii B-limfocitelor.

Pentru prima dată, rituximabul a fost utilizat la sfârşitul anilor 90 ai sec. XX, în tratamentul pacienţilor cu limfomul non-Hodgkin, iar în 1997, acest preparat a fost licenţiat pentru formele refractare şi recidivante ale limfomului non-Hodgkin.

Rituximabul se recomandă pentru utilizarea doar în cazul SD SNSS cu recidive frecvente în pofida combinaţiilor optimale dintre prednison şi CNI, şi/sau care manifestă reacţii adverse grave [22,47].

Rituximabul se administrează la copiii cu SNSD în doza de 375 mg/1,75 m^2 intravenos, o dată în săptămână, pe parcursul a 2-4 săptămâni cu creşterea duratei de remisie în 80% cazuri. Practic, la toţi pacienţii a fost determinată o reducere a concentraţiei CD20 şi lipsa recidivelor pe parcursul a 8-20 luni [43].

Un singur studiu clinic randomizat ce a inclus 54 de copii cu SD SNSS dependent de prednisolon şi CNI a evidenţiat că rituximabul reduce semnificativ rata recidivelor pe parcursul a 3 luni (18,5% şi 48,1% în loturile experimentale şi de control, respectiv) şi creşte probabilitatea de excludere din tratament a prednisolonului şi CNI [85].

Mizoribina

Un singur studiu clinic randomizat (197 pacienţi) a demonstrat că rata recăderilor nu diferă semnificativ dintre lotul de tratament respectiv şi cel placebo şi nu se recomandă în tratamentul SD SNSS sau frecvent recidivant [51].

Azatioprina nu se recomandată de a fi utilizată drept agent substituient/adjuvant ai corticosteroizilor în SD SSNS sau frecvent recidivant, întrucât studiile clinice randomizate au demonstrat o diferenţă nesemnificativă în riscul recăderilor dintre loturile de tratament cu azatioprină şi placebo [51].

Tabelul 3.6.

Avantajele şi dezavantajele agenţilor substituienţi/adjuvanţi ai corticosteroizilor drept remedii de primă intenţie utilizate în SNSS frecvent recidivant sau steroidodependent [61].

Remediul	Avantaje	Dezavantaje
Ciclofosfamida	Remisiune prelungită a terapiei Nu este scump	Mai puţin efectiv în SNSS steroidodependent Monitorizarea analizei generale a

		săngelui pe parcursul terapiei Reacţii adverse potenţial serioase pe termen scurt şi îndelungat de tratament Administrarea unei singure cure
Clorambucil	Remisiune prelungită a terapiei Nu este scump	Mai puţin efectiv în SNSS steroidodependent Monitorizarea analizei generale a săngelui pe parcursul terapiei Reacţii adverse potenţial serioase pe termen scurt şi îndelungat de tratament Administrarea unei singure cure Neautorizat pentru SNSS în unele ţări
Levamizol	Puţine efecte adverse Nu este scump	Tratament continuu necesar pentru menţinerea remisiunii Accesibilitate limitate Neautorizat pentru SNSS în unele ţări
Ciclosporina	Remisiune prelungită la unii copii cu SD SNSS	Tratament continuu deseori necesar pentru menţinerea remisiunii Scump Nefrotoxic Efecte adverse cosmetice
Tacrolimus	Remisiune prelungită la unii copii cu SD SNSS	Tratament continuu deseori necesar pentru menţinerea remisiunii Scump Nefrotoxic Risc de diabetes mellitus Neautorizat pentru SNSS în unele ţări
Micofenolat mofetil	Remisiune prelungită la unii copii cu SD SNSS şi frecvent recidivant	Tratament continuu deseori necesar pentru menţinerea remisiunii Probabil mai puţin efective comparativ CNI Scump Neautorizat pentru SNSS în unele ţări

Tabelul 3.7.

Principii de tratament în SNSS

	Sindromul nefrotic la copii, Conferința de consens, USA, 2009[39]	**Hute Autorite de Sante Franta, 2008 [49]**	**Protocoale clinice revizuite din India, 2008 [11]**	**KDIGO, protocoale clinice Internaționale, 2012 [61]**
Prednisolon în episodul inițial	2 mg/kg/zi, 6 săptămâni(spt.)	60 mg/m²/zi, 4 spt.	2 mg/kg/zi, 6 spt.	60 mg/m²/zi (2 mg/kg/zi), 4-6 spt.
	1,5 mg/kg/48h 6 spt.	60 mg/m²/48 h, 8 spt.	1,5/kg/48h 6 spt.	40 mg/m²(1,5 mg/kg/48h) timp de 2-5 luni
		Continuare cu 15 mg/m² fiecare 2 spt.		
	Durata de 12 spt.	Durata de18 spt.	Durata de 12 spt.	Minimum durata de 12 spt.
Prednisolon SNSS cu recidive rare	2 mg/kg/zi până la proteinurie negativa 3 zile consecutiv.	60 mg/m²/zi +6 zile după remisie.	2 mg/kg/zi până la proteinurie negativă 3 zile consecutiv	60 mg/m²/zi (2 mg/kg/zi) până la proteinurie negativa 3 zile consecutiv.
	1,5 mg/kg/48h , 4 spt.	60 mg/m²/48h 4 spt.	1,5 mg/kg/48h 4 spt .	40 mg/m² (1,5 mg/kg/48h) 4 spt.
		Continuare cu 15 mg/m² peste o zi, 4 spt.		
Prednisolon SN cu recidive frecvente și steroid-dependent	2 mg/kg/zi până la proteinurie negativa 3 zile consecutiv.	60 mg/m²/zi + 6 zile după remisie .	2 mg/kg/zi până la proteinurie negativă 3 zile consecutiv.	60 mg/m²/zi (2 mg/kg/zi) până la proteinurie negativa 3 zile consecutiv.
	1,5 mg/kg/48h 4 spt	60 mg/m²/zi peste o zi, 4 spt.	1,5 mg/kg/48h 4 spt.	40 mg/m² (1,5 mg/kg/48h) și continuare 3 luni.
	Continuare cu 0,5 mg/kg/48h, mai mult de 2 luni.	Continuare cu 15 mg/m² fiecare 4 spt. și continuare 12-18 luni.	Continuare cu 0,5-0,7 mg/kg/48h și continuare 9-18 luni.	Se continuă cu cea mai mică doză fiecare zi sau peste o zi pentru a

				menţine remisia.
				În timpul infecţiilor – zilnic.
Preparate steriod-econoame.	SNSS cu recidive frecvente	SNSS cu recidive frecvente şi SD	SNSS cu recidive frecvente şi SD	SNSS cu recidive frecvente şi SD
	1.Ciclofosfamid 2 mg/kg/zi, 12 spt.	Levamisol 2,5 mg/kg /48h	Levamisol 2-2,5 mg/kg/48h, 1-2 ani.	Ciclofosfamid 2 mg/kg/zi, 8-12 spt.
	2.Micofenolat mofetil 25-36 mg/kg/zi, 1-2 ani.	Ciclofosfamid 2 mg/kg/zi, 8-12 spt.	Ciclofosfamid 2-2,5 mg/kg/zi, 12 spt.	Clorambucil 0,1-0,2 mg/kg/zi, 8 spt.
	3.Ciclosporina A 3-5 mg/kg/zi sau Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/zi, 2-5 ani.	Ciclosporina A 150 mg/m²/zi.	Ciclosporina A 4-5 mg/kg/zi .	Levamisol 2,5 mg/kg/48h, 1 an
	SNSS	Micofenolat mofetil 1,200 mg/m²/zi.	Tacrolimus 0,1-0,2 mg/kg/zi, 1-2 ani.	Ciclosporina A 4-5 mg/kg/zi 1 an.
	1.Ciclosporina A 3-5 mg/kg/zi sau Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/zi.		Micofenolat mofetil 800-1,200 mg/m²/zi, 1-2 ani.	Tacrolimus 0,1 mg/kg/zi, 1 an dacă sunt în exces efectele cosmetice adverse ale Ciclosporinei A.
	2. Micofenolat mofetil 24-36 mg/kg/zi			Micofenolat mofetil 1,200 mg/m²/zi, 1 an.
	3.Ciclofosfamid 2 mg/kg/zi, 12 spt.			

Tratamentul SNSR

La copiii cu SNSR în calitate de terapie iniţială se recomandă administrarea CNI.

Durata tratamentului cu CNI constitue minim 6 luni, şi va fi întreruptă în lipsa unei remisii parţiale sau complete a proteinuriei, dar va

fi continuat minim 12 luni, atunci când se va atinge cel puţin o remisie parţială după 6 luni de tratament [61].

În trei studii clinice randomizate care au inclus 49 pacienţi, dintre ei - 26 pacienţi au fost trataţi cu CsA iar 23 copii-placebo sau terapia de control, (tabelul 3.9). La pacienţii trataţi cu CsA s-a observat instalarea remisiei complete în 31% cazuri, remisie parţială s-a atestat în 38% cazuri pe parcursul a 6 luni. În total au fost obţinute 69% de remisii cumulative în tratamentul cu CsA, comparativ cu 0-16% în lotul de control [37,70,83].

Într-un studiu randomizat care a inclus 138 pacienţi (copii şi adulţi), s-a comparat eficacitatea CsA (72 copii) cu MMF în combinaţie cu doze mari de dexametazon per os (66 copii). Astfel s-a observat o remisie completă în 19,4% cazuri şi remisie parţială în 26,4% în cazul tratamentului cu CsA pe parcursul a 12 luni de tratament [39].

Societatea Franceză a Nefrologilor Pediatri a publicat rezultatele tratamentului a 65 copii cu nefroză steroido-rezistentă idiopatică [79]. Astfel, pacienţii au fost trataţi cu CsA în doze de 150-200 mg/m^2 în combinaţie cu prednisolon – 30 $mg/m^2/24$ h timp de o lună, apoi prin metoda alternativă timp de 5 luni. Biopsia renală a demonstrat prezenţa modificărilor glomerulare minime la 45 copii şi GSFS la 20 copii. Astfel, la 27 copii (42%) a fost obţinută o remisiune completă, la 4 copii (6%) – remisiune parţială, iar 34 copii (52%) nu au răspuns la tratamentul combinat [79].

Grupa Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrisch Nefrologie (APN) a efectuat o cercetare randomizată, care a cuprins copii cu SNSR. Rezultatele tratamentului efectuat cu CsA pe parcursul a 6 luni au fost comparate cu rezultatele obţinute în rezultatul tratamentului cu ciclofosfamidă timp de 6 luni (6x500 mg/m^2). Astfel remisiune totală s-a obţinut la numai 2 din 15 copii care au administrat CsA şi la 2 din 17 copii care s-au tratat cu ciclofosfamidă; remisiune incompletă s-a obţinut la 7 copii din 15 şi la 2 copii din 17, corespunzător. Rezultatele studiului au demonstrat că efectul CsA era net superior, efectului pulsterapiei cu ciclofosfamidă (60% vs 17%). Remisiunea totală a fost obţinută după 24 săptămâni de tratament în mod egal aproximativ în ambele loturi de studiu. În 45% din numărul copiilor, rezistenţi la ciclofosfamidă, remisiune a fost obţinută prin administrarea CsA [82,83].

În studiile clinice randomizate durata tratamentului cu CNI a fost de 6 sau 12 luni. Scăderea proteinuriei s-a constatat, în mediu, în 4,4±1,8 săptămîni [70], iar timpul mediu pentru atingerea remisiei complete sau

parţiale a constituit 8 şi 12 săptămîni [23]. Recăderea s-a observat în 70% cazuri după stoparea tratamentului peste 6 şi 12 luni. Extinderea tratamentului peste 12 luni poate preveni recăderile, dar totuşi, riscul de recădere, funcţia renală pe termen lung şi riscul de nefrotoxicitate nu sunt determinate.

CsA se administrează atât în monoterapie, cât şi în combinaţie cu administrarea per os a prednisolonului sau în asociere cu pulsterapia cu metilprednisolon (Tabelul 3.8) [103]. Tratamentul combinat CsA în combinaţie cu prednisolon per os prin metoda alternativă a condus la remisiune clinico-paraclinică completă în 64% din cazuri.

Tabelul 3.8.

Pulsterapia cu metilprednisolon (schema Waldo, 1998)

Săptămâna	**MP, 30 mg/kg, i/v**	**Prednisolon**	**Ciclosporina A**
1-2	3 ori pe săptămână	-	-
3-8	1 dată în săptămână	2 mg/kg/48 h	6 mg/kg/24 h
9-29	-	1 mg/kg/48 h	3 mg/kg/24 h
30-54	-	0,5 mg/kg/48 h	3 mg/kg/24 h

Tabelul 3.9

Studiile clinice a terapiei cu CNI la copii cu SNSR

Autorul	**N**	**Remediul**	**Controlul**	**Durata tratamentului luni**	**Remisia: completă sau parţială**	**RR pentru remisie**	**Concluzie**
Lieberman 1996 [70]	24	Ciclosporina	Placebo	6	12(100%) vs 2(17%)	5,48(1,95-15,44)	Remisie la ciclosporina >placebo
Ponticelli 1993 [83]	17a	Ciclosporina	Terapie simptomatică	12b	6(60%) vs 0(0%)	9.45 (0,62 - 1,51)	Remisie la ciclosporina >control
Garin 1988 [37]	8	Ciclosporina		2	0(0%) vs 0(0%)	0(0.0-0.0)	Diferenţă nesemnificativă

Choudhry 2009 [23]	41	Tacrolimus + prednisolon	Ciclosporina+ prednisolon	12	18(86%) vs 15(75%)	1,14(0,84-1,55)	Diferență nesemnificativă
Gipson 2011 [39]	138	Ciclosporina	MMF+dexa-metazon	12	33(45,8%) vs 22(33%)	1,35(0,90-2,10)	Diferență nesemnificativă

a-copii
b-6 luni doză deplină apoi reducerea dozei cu 25% fiecare 2 luni.

Terapia cu inhibitorii enzimei de conversie

IECA sau antagoniștii receptorilor de angiotenzină ca terapie adițională celei cu CNI se recomandă pentru scăderea proteinuriei în SNSR. Studii clinice randomizate au demonstrat scăderea proteinuriei în terapia cu IECA la administrarea enalaprilului și fosinoprilului. S-a observat scăderea proteinuriei în dependență de doza administrată: în 33% s-a atestat micșorarea proteinuriei la administrarea de enalapril în doză 0,2 mg/kg și în 52% în doză 0,6 mg/kg [12,39,61].

Unele studii experimentale și clinice au demonstrat că efectul renoprotector este prezent numai la inhibitorii IECA și antagoniștii receptorilor de angiotenzină, iar altele au demonstrat că preparatele date preîntâmpină expresia mediatorilor inflamației. În prezent, există un șir de studii, în special multicentrice, care confirmă efectul renoprotector al acestor preparate în preîntâmpinarea progresării nefropatiilor nediabetice [39,42,61].

Terapii alternative

În unicul studiu, care a inclus copii cu SNSR, definit rezistent la terapia cu prednisolon administrat zilnic 4 săptămâni și 4 săptămâni alternativ, au primit ulterior 6 doze de glucorticoizi intravenos (metilprednisolon și dexametazon) în combinație cu prednisolon per os, iar evaluarea a fost efectuată la sfârșitul fiecărei a 2-a săptămâni. Din 81 pacienți tratați, au fost evaluate rezultatele la 78 pacienți. Puls terapia cu glucorticoizi a indus remisia completă în 34% cazuri și remisia parțială în 13% cazuri, fară diferențe semnificative între grupurile tratate cu metilprednisolon și dexametazon [48]. Rezultatele studiilor sunt demonstrate în tabelul 4.9 și sugerează că până la 53% de pacienți cu SNSR au atins remisia la terapia cu glucocorticoizi; și numai 0-17% (8% în mediu) au atins remisie fără terapie adițională.

Tabelul 3.10

Studii clinice randomizate la copii cu SNSR trataţi cu glucocorticoizi

Studiul	**Tratament**	**Remisia**	**Numărul de remisii**	**Total bolnavi**	**Răspuns %**
ISKDC 1974 [54]	Prednisolon	Completă	6	13	46.2
Tarshish 1996 [95]	Prednisolon	Completă sau parţială	12	21	57.1
Răspunsul la prednisolon		Completă sau parţială	18	34	52,9
Lieberman 1996 [70]	Placebo	Parţială	2	12	16.7
Ponticelli 1993 [83]	Fără prednisolon	Completă sau parţială	0	7	0.0
Garin 1988 [37]	Placebo	Completă	0	4	0.0
Fără răspuns la prednisolon		Completă sau parţială	2	23	8.7

Tabelul 3.11

Pulsterapia cu metilprednisolon (schema Mendoza S., 1990)

Săptămâna	**Metilprednisolon (MP), 30 mg/kg, i/v**	**Numărul**	**Prednisolon, 2 mg/kg/ 48/h**	**Ciclofosfamidă, 2-2,5 mg/kg/24 h, per os**
1-2	Peste o zi (3 ori pe săptămână)	6	-	-
3-10	1 dată în săptămână	8	2 mg/kg, peste o zi	+
11-18	1 dată în 2 săptămâni	4	2 mg/kg, peste o zi	-
19-50	1 dată în lună	8	micşorarea dozei	-
51-82	1 dată în 2 luni	4	micşorarea dozei	-

Metilprednisolonul se administrează intravenos în perfuzie cu sol.glucoză 5% în decurs de 20-40 minute (doza maximă la o perfuzie nu va depăşi 1 g/1,73 m^2) [74].

Micofenolatul de mofetil

Copiii care nu au obţinut remisie complectă sau parţială la administrarea de CNI, necesită administrarea MMF, doze mari de glucocorticoizi, sau combinaţia acestora.

Doar un studiu clinic randomizat a evaluat eficacitatea terapiei cu MMF în combinaţie cu dexametazon per os vs CsA. La pacienţii din lotul ce au administrat MMF s-au semnalat remisii parţiale şi complete în 33% cazuri, după 12 luni de la administrare. Nu s-a observat nici o diferenţă semnificativă între cele 2 loturi [39]. Studiile observaţionale similare la copii cu SNSR trataţi cu MMF timp de 6 luni, au demonstrat instalarea remisiei complete în 23-62% cazuri şi a remisiei parţiale în 25-37%, iar lipsa remisiei a fost constatată în 8-40% cazuri [30,69].

Agenţii citotoxici

Nu se recomandă administratea cyclofosfamidei la copiii cu SNSR [61].

Există studii limitate care încurajează utilizarea agenţilor citotoxici în tratamentul SNSR, deoarece studiile clinice randomizate nu au arătat diferenţe semnificative în eficacitatea acestora în combinaţie cu prednisolon vs doar glucosteroizi [33,61].

Studiul efectuat de ISKDS nu a arătat diferenţe semnificative în atingerea remisiei complete cu ciclofosfamidă asociată cu puls terapia cu prednisolon vs terapiei doar cu glucosteroizi, cu rata de 10/18 vs 6/13 respectiv şi a arătat creşterea efectelor adverse în primul grup. Studiul efectuat de Tarshish, de asemenea, nu a arătat beneficiul tratamentului adiţional cu ciclofosfamidă la terapia cu glucosteroizi, (lot 1) vs terapia izolată cu glucosteroizi: remisie s-a semnalat la 16/32 în primul lot vs 12/21 în monoterapie [94]. Un alt studiu clinic randomizat a comparat eficacitatea ciclofosfamidei (N=17) vs CsA (N=15). Studiul a durat 12 săptămîni din cauza diferenţei semnificative în atingerea remisiei parţiale sau complete între cele două grupuri: 17% în grupul cu ciclofosfamidă vs 60% in cel cu CsA ($p<0,05$) [82]. La momentul actual, riscul complicaţiilor terapiei cu agenţi citotoxici inclusiv (infecţii serioase, risc crescut de malignizare tardivă, alopecia, cistite hemoragice) prevalează asupra beneficiilor acestora şi exclude utilizarea lor în tratamentul SNSR.

Tabelul 3.12

Terapia citotoxică în SNSR

Autorul	N	Remediul	Control	Remisie completă sau parțială	RR pentru remisie	Concluzie
ISKDC 1974 [54]	31	Ciclofosfamida p.o.+ prednisolon 3 luni	Prednisolon 3 luni	10(56%) vs 6(46%)	1.20(0.59 -2.47)	diferența nesemnificativă
Tarshish 1996 [95]	53	Ciclofosfamida p.o. 3luni + prednisolon 12 luni peste o zi	Prednisolon 12 luni peste o zi	16(50%) vs 12(57%)	0.88(0.53 -1.45)	diferența nesemnificativă

Rituximabul nu se recomandă în tratamentul SNSR datorită lipsei studiilor clinice randomizate şi efectelor adverse severe ale acestuia care pot persista timp îndelungat după stoparea tratamentului. Cu toate acestea, remediul ar putea fi unul promiţător, dar se necesită efectuarea studiilor randomizate prospective [42,44].

Complicaţii ale SN

- Infecţii intercurente apar mai ales la copiii cu edeme cronice, netratabile. Cea mai frecventă infecţie la copii este peritonita, în special la cei cu sindrom nefrotic idiopatic.
- Complicaţii legate de încărcarea hidro salină masivă, cronică:

ascita;
hidrotoraxul masiv;
herniile inghinale (dacă este prezentă şi corticorezistenţa);
episoadele de şoc hipovolemic (la prezenţa proteinuriei şi hipoproteinemiei marcate).

- Leziune renală acută – apare pe fonul episoadelor hipovolemice şi impun reechilibrare hidroelectrolitică, administrare de albumină serică, terapie antiinfecţioasă şi reluarea corticoterapiei, dacă aceasta a fost întreruptă.
- Fenomene trombembolice majore.
- Infecţii ale tractului urinar – mai frecvent în cazul corticorezistenţei.
- Malnutriţie.
- Osteomalacie.
- Hipotiroidie.

• Creşterea toxicităţii unor medicamente (datorită hipoproteinemiei) [3,60,100].

Complicaţii ale terapiei cu glucocorticoizi

Diabetul steroid, retardul fizic, osteoporoza, psihoza, euforia, dereglarea somnului, cataracta, glaucomul, insuficienţa suprarenală, hipertensiunea arterială, infecţii secundare, hipercoagularea.

Complicaţii ale terapiei cu agenţi alchilanţi:

Suprimarea hematopoezei, scăderea rezistenţei la infecţii a organismului, agranulocitoza, efectul oncogen, alopecia, cistita hemoragică, sterilitatea etc..

Evoluţie şi prognostic

Conform studiului ISKDC s-a constatat că, în 93% dintre copiii cu SNI care au raspuns la steroizi, biopsia renala a relatat SNMS. În schimb, 75% dintre pacientii care nu au răspuns iniţial la steroizi au avut alte variante histologice, decât MCNS.

Aproximativ 90% din copiii cu SNMS (dar numai 20% dintre copiii cu glomerulo-scleroza focal segmentara) au atins remisia după cursul iniţial de tratament cu steroizi. Gipson şi colab. au raportat un risc de 90% mai mic de progresie spre BCR terminală la pacienţii cu SNI aflaţi în remisiune [1,38].

În 80-90% din cazuri se dezvoltă una sau mai multe recidive, iar în 35-50% din cazuri, recidivele sunt frecvenţe şi conduc la steroidode-pendenţă.

În SNSR formele secundare a SN, prognosticul depinde de forma clinico-histologică, de etiologie şi de eventualele complicaţii apărute (ale bolii sau ale tratamentului) [95].

CAPITOLUL IV
GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ŞI SEGMENTALĂ

Definiţie

Glomeruloscleroza focală şi segmentală (GSFS) este o boală glomerulară cu un tablou histologic ce se caracterizează printr-un proces de glomeruloscleroză care cuprinde numai o porţiune din glomerulă (leziune segmentară) şi numai o parte din glomerule (leziune focala). Această formă histologică a fost descrisă pentru prima dată în 1957, însă abia în anii 70 a fost recunoscută drept entitate clinico-patologică separată.

Epidemiologie

GSFS reprezintă una dintre cele mai frecvente leziuni glomerulare la copiii şi adulţii cu proteinurie şi una dintre cele mai frecvente cauze ale SN.

Cercetările recente indică, că SN cu leziuni de glomeruloscleroză focală segmentară primară - entitate clinico-paraclinică asociată cu proteinurie şi BCR la copii şi adulţii tineri însumează 5-20% din toate cazurile de SN ideopatic. Unii autori raportează prevalenţa GSFS primară de până la 35% din totalul glomerulonefritelor cu proteinurie, şi este în continuă creştere în ultimii 20 de ani şi totodată fiind una din prima cauză de SNSR la copil [3,4].

Estimarea incidenţei şi prevalenţei GSFS la copii este dificilă prin faptul, că spre deosebire de adulţi, copii nu sunt supuşi metodei de examen biopsie renală, conform rapoartelor clinice, registrelor şi biopsiilor renale ce fac incidenţa extrapolată. Rapoartele clinice ne indică frecvent la diagnosticul de SNSM fiind bazat pe răspunsul la steroizi, ceea ce duce la subestimarea diagnosticului de GSFS. Actualmente cel mai amplu registru pediatric este cel al North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) care colectează date despre afecţiunile cronice renale (ACR), pacienţii cu transplant renal, cei care benificiază de dializă [20].

În baza unui studiu pe 6000 copii cu ACR şi cu RFG mai mică de 75 ml/min / 1,73m^2, a fost demonstrat că GSFS are cea mai mare tendinţă de a progresa spre o afecţiune renală terminală (ART), ce depăşeşte semnificativ afecţiunile malformative renale ca hipoplazia, uropatiile obstructive şi cea de reflux. La 70-75 % pacienţi diagnosticaţi cu GSFS primară a fost prezentă rezistenţa la terapia cu glucocorticoizi. Potrivit

statisticei NAPRTCS aproximativ 60% din copiii cu GSFS în pofida tratamentului medical pe parcursul a 24 luni de la introducerea lor în registru dat ajung la dializă sau transplant renal. Odată cu avansarea în vârstă este demonstrat că frecvenţa GSFS la copiii cu SN în vârstă 0-6 ani nu depăşeşte 10%, şi constituie 20-50% la cei ce prezintă adolescenţă [20].

Clasificare

- *GSFS primitive* sau *idiopatice*;
- *GSFS secundare.*

Formele de GSFS secundare pot fi clasificate:

1. GSFS familială. În prezent, sunt cunoscute mutaţii genetice care pot corela cu GSFS, cum ar fi mutaţiile la nivelul: γ-actininei 4, podocinei, WT-1, proteinei asociate CD_2 sau citopatiilor mitocondriale.
2. GSFS asociată cu infecţii virale: virusul imunodeficienţei umane, parvovirusul B19, virusul hepatic B.
3. GSFS secundare medicaţiei cu heroina, interferon- γ, litiului.
4. GSFS secundară hipertrofiei şi/sau hiperfiltrării glomerulare, care poate să apară în următoarele entităţi:

a) reducerea masei renale: oligomeganefronie, agenezie renală unilaterală, displazie renală, necroză corticală, nefropatie de reflux, nefrectomie unilaterală sau hemin-efrectomie, nefropatii cronice;

b) bolile cu afectare renală secundară: diabet zaharat, HTA, malformaţii congenitale cronice, siclemie.

5. GSFS secundare unor boli maligne: limfoame.
6. GSFS nespecifică sau neprecizată: nefropatia IgA, nefrita lupică, sindromul Alport, microangiopatia trombotică.

Patogenie

GSFS poate fi considerată nu o singură boală, ea fiind un termen de diagnosticare a unui sindrom clinico-patologic care recunoaşte cauze şi mecanisme patogenice multiple.

Patogenia GSFS primitive

În GSFS primitive, leziunile podocitelor se produc consecutiv cu acţiunea toxică a unui factor circulant, care, se presupune, este o limfokină. Pe lângă factorul circulant toxic, în patogenia GSFS este incriminată şi participarea directă a unor citokine. Dintre acestea, un rol esenţial îi revine TGF-β, care stimulează producţia de matrice extracelulară, inhibă degradarea matricei şi facilitează adeziunea celulelor inflamatorii de matrice. TGF-β intervine şi în activitatea fibroblastelor, ce joacă un rol important în procesul de fibroză. Un rol în producerea

leziunilor podocitelor şi creşterea permeabilităţii MBG pentru proteine îi revine IL-2 şi receptorului său. De asemenea, s-a evidenţiat expresia intrarenală a genelor şi a altor citokine produse de către limfocitele T (IL-2, IL-4), a chemokinelor (RANTES, IL-8) [15,18].

Podocitele lezate nu au capacitatea de regenerare; ca urmare, pereţii capilarelor rămân denudaţi. La nivelul zonelor denudate are loc o filtrare crescută a proteinelor plasmatice către spaţiul urinar. Moleculele mari de tipul fibrinogenului, IgM, fracţiuni ale complementului nu pot traversa MBG. Ele se depun subendotelial sub formă de depozite, care ulterior se organizează în depozite de hialină, realizând astfel o hialinoză segmentală. Urmează un proces de fibroză, respectiv fibroză segmentală [13,15,18].

Ca urmare a leziunilor podocitelor, ansele ghemului capilar aderă la capsula Bowman. În zona în care capilarele aderă la membrana Bowman, filtratul glomerular poate trece în interstiţiu, unde determină un proces inflamator interstiţial. Astfel, leziunea glomerulară segmentală progresează spre scleroză globală, cu degenerescenţa tubului corespunzător şi fibroză interstiţială. Filtrarea în direcţie greşită, peri-tubulară, poate duce la degenerescenţa tubului şi formarea glomerulelor atubulare. Unele glomerule atubulare pot să se dezvolte în chisturi glomerulare atubulare. Alteori, filtrarea în direcţie greşită lipseşte; în această situaţie, procesul de fibroză se limitează la stadiul de cicatrice segmentală [13,18].

Procesul de fibroză nu afectează toate glomerulele; unele prezintă un proces de fibroză, altele – nu. Procesul de fibroză nu interesează glomerula în totalitate. De aceea, se defineşte o glomeruloscleroză segmentală şi focală.

Podocitul are un rol principal în producerea GSFS. Leziunile podocitelor şi ale membranei cu fantă sunt responsabile de producerea proteinuriei şi a sclerozei din GSFS [8].

In ultimul timp se atrage atenţia asupra geneticii în GSFS, îndeosebi asupra unor mutaţii ale genelor care codifică proteinele podocitare şi membrana cu fantă. La bolnavii cu GSFS au fost descrise mutaţii ale genelor care codifică nefrina (NPHS-1), podocina (NPHS-2) şi actina 4 .

Alte mutaţii: ale genelor TRPCG ce codifică proteina TRPCG, ale genelor care codifică proteinele WT1, ale genei PLCE1 care codifică fosfolipaza C epsilon, ale genelor ce codifică proteina CD_2AP [23,24].

Patogenia GSFS secundare

Leziunile în GSFS pot apărea în urma vindecării cicatricelor proceselor de fibroză şi a unor leziuni glomerulare anterioare. Astfel,

GSFS poate surveni în evoluţia unor boli glomerulare: nefropatia diabetică, nefropatia cu IgA, nefrita lupică, leziunile din cadrul vasculitelor sistemice [6].

Un alt mecanism implicat în producerea GSFS secundare este vasodilataţia renală cu creşterea presiunii intraglomerulare. Acest mecanism este responsabil de producerea, pe de o parte, a leziunilor podocitare, iar pe de altă parte, de producerea unor denudări ale MBG, modificări ce conduc la leziuni de scleroză [13,18].

În cazul reducerii numărului de nefroni, se produce o hipertrofie compensatorie a nefronilor restanţi. Hipertrofia glomerulară nu este însoţită de multiplicarea podocitelor. Drept urmare, la nivelul MBG apar zone denudate, celulele podocitare nefiind capabile să acopere întreaga suprafaţă a MBG. Astfel, se pierde bariera de filtrare reprezentată de diafragma cu fantă şi apar zone în care piciorușele podocitelor sunt îndepărtate. Prin urmare, prin spaţiile create are loc trecerea soluţiilor din plasmă, ce antrenează albumina şi alte proteine plasmatice rezultând proteinuria. Concomitent se produc microtromboze, microanevrisme, expansiune mezangială, ocluzia capilarelor prin acumularea hialinei. Aceste modificări structurale patologice pot conduce la colapsul segmentar al ghemului capilar şi la depunere de hialină în zona colabată. Apoi urmează procesul de fibroză, realizându-se scleroza segmentală sau scleroza globală, dacă procesul de fibroză cuprinde întreaga glomerulă [6,18].

Examenul morfopatologic

Tabelul 4.1

Clasificarea Columbia a variantelor morfologice de GSFS (D'Agati VD, 2004)

GSFS nespecificată	Cel puţin o glomerulă cu creştere segmentală a matricei ce obliterează lumenul capilar. Pot prezenta colaps segmental al MBG fără hiperplazie podocitară.	Se exclud alte variante definite mai jos
GSFS varianta perihilara	Cel puţin o glomerulă cu hialinoză perihilară, cu / fără hialinoză. Scleroza perihilară şi hialinoza afectând>50% din glomerulii cu scleroză segmentală.	Se exclud variantele celulară, tip şi de colaps
GSFS varianta celulară	Cel puţin o glomerulă cu hipercelularitate segmentală endocapilară cu ocluzia lumenului, cu sau fără celule groase şi cariorexis.	Se exclud variantele tip şi de colaps

GSFS tip polară	Cel puţin o leziune segmentală afectând domeniul tip (cadranul external ghemului în apropiere de originea tubului proximal) Polul tubular trebuie indentificat în leziunea definită. Leziunea trebuie să conţină adeziune sau confluenţă a podocitelor cu celule tubulare şi parietale la nivelul lumenului tubular. Leziunea tip trebuie să fie sclerozată sau celulară.	Se exclude varianta colaps. Se exclude dacă o glomerulă prezintă scleroză
GSFS varianta de tip colaps	Cel puţin o glomerulă cu colaps segmental sau global şi hipertrofie sau hiperplazie podocitară.	Fără excluderi

Forma clasică (sau cu leziuni nespecificate): la *microscopia optică,* unele glomerule prezintă arii segmentale de colaps mezangial şi scleroză.

Imunofluorescenţa poate evidenţia IgM şi C_3, rareori şi C_1 în regiunile de fibroză, drept urmare a fixării nespecifice a acestora.

Microscopia electronică (ME) relevă fuziunea proceselor podocitare ale celule-lor epiteliale.

Varianta cu colaps:predomină colapsul şi scleroza întregii glomerule, leziunile segmentale fiind mai rare. Sunt prezente leziuni tubulointerstiţiale importante. De asemenea, se evidenţiază dilataţii microchistice. Podocitele sunt edemaţiate şi vacuolizate, spaţiul endocapilar este redus. În ME MBG este plisată. Această variantă are o evoluţie severă, cu prognostic rezervat.

Varianta tip polară: procesul de fibroză e localizat în apropierea zonei în care începe tubul proximal. Sunt prezente celule spumoase. Imunofluorescenţa relevă depozite de IgM şi C_3.

Varianta perihilară: procesul de fibroză e localizat în vecinătatea polului vascular. Se manifestă cu scleroză şi hialinoză perihilară cu dispoziţie segmentală şi focală. Cuprinde mai mult de 50% din glomerule. Este întâlnită în GSFS primară şi în formele secundare ale GSFS, asociate cu creşterea presiunii intraglomerulare sau cu agenezia renală.

Varianta celulară:se evidenţiază hipercelularitate segmentară endocapilară, însoţită de o zona de fibroză adiacentă. Se mai poate evidenţia *scleroză focală globală,* care se deosebeşte de scleroza segmentală şi focală prin aceea că glomerulii afectaţi sunt sclerozaţi în totalitate. Se întâlneşte la copii mici şi are o evoluţie mai bună sub tratament [5,6,7, 13,19,25].

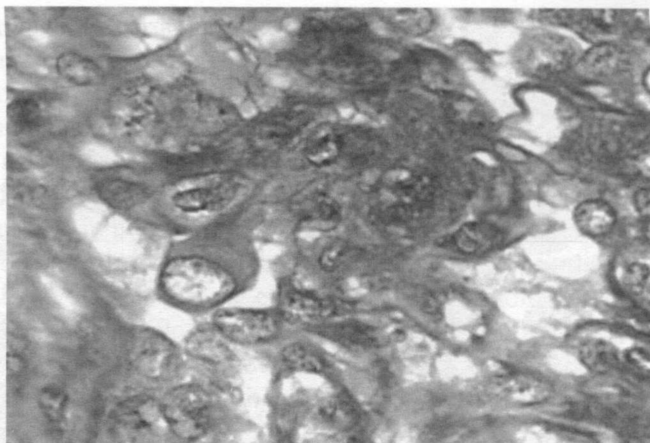


Figura 4.1. Glomeruloscleroză focală şi segmentală. În stadiul incipient, există un colaps segmentar al capilarelor glomerulare, înconjurat de podocite hipertrofice care conţin vacuole intra citoplasmatice.

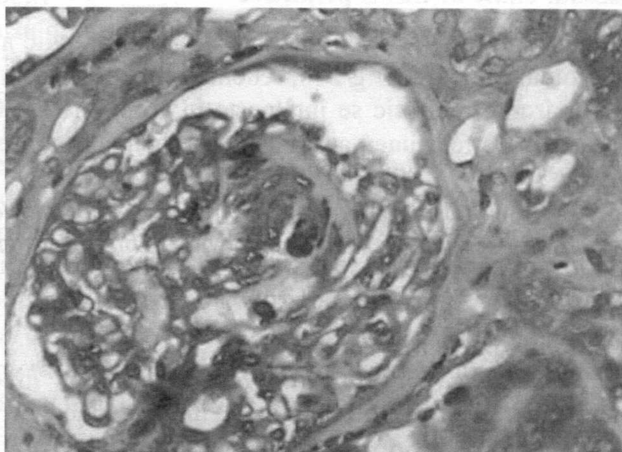


Figura 4.2. Glomeruloscleroză focală şi segmentală. Leziune pe segmente, caracterizată prin depozitarea de material hialin la nivelul părţii interne a membranei bazale glomerulare, cu un inel de podocite separate de membrana bazală glomerulară de un halou clar.

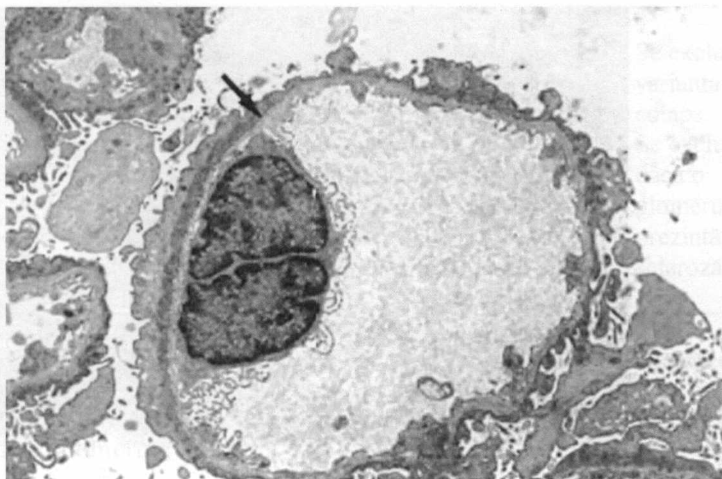


Figura 4.3. Glomeruloscleroză focală şi segmentală (colaps).

Tabloul clinic al GSFS primitive

Debutul bolii este acut, cu tabloul clinic şi biologic al *sindromului nefrotic*: proteinurie ≥ 3,5 g/24h, edeme, hipoproteinemie, hipoalbuminemie. Sindromul nefrotic se întâlneşte în aproximativ 90% din copii. Se asociază cu hipertensiunea arterială, microhematuria, afectarea funcţională renală.

Uneori, se poate realiza sub aspectul unui *sindrom nefritic cronic*. Mai rar, GSFS se poate manifesta prin *proteinurie asimptomatică* [7,21,25].

Examinări paraclinice

✓ *Analiza biochimică a sângelui* relevă în SN: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiper-α-2-globulinemie, dislipidemie;

- CIC crescute uneori;
- C3 normal, rareori scăzut;
- IgG adesea scăzută;

✓ *Examenul urinei:*

- proteinurie nefrotică ≥ 3,5 g/24 h, de tip neselectiv; uneori, lipidurie asociată;
- microhematurie;
- în caz de asociere cu leziuni proliferativ-mezangiale se pot întâlni

hematurii importante.
✓ Teste imagistice
✓ Echografia renală: în stadiile inițiale rinichii sunt normali sau majorați în dimensiuni cu creșterea ecogenității renale.
✓ Biopsia renală confirmă diagnosticul de GSFS [7,21].
Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza tabloului clinico-biologic și se precizează prin intermediul examenului morfopatologic.
Diagnosticul diferențial se efectuează între GSFS primitivă și GSFS secundară, în care sunt prezente elementele clinico-biologice ale acestora: infecție cu virus HIV, reflux vezico-ureteral în nefropatia de reflux, etc.

Leziuni de GSFS pot fi evidențiate la bolnavii cu LES, vasculite, glomerulonefrite proliferative focale, nefroangioscleroză, diabet zaharat etc.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte nefropatii glomerulare primitive, care pot prezenta tabloul clinico-biologic al sindromului nefrotic sau nefritic. Biopsia renală permite diferențierea acestora și precizarea diagnosticului.

Tratament

Terapia sindromului nefrotic a GSFS cuprinde:
a) tratament dietetic;
b) terapia non-imunosupresivă;
c) terapia imunosupresivă.

✓ Respectarea dietei include: restricția de sodiu, măsuri de reducere a proteinuriei, de prevenire a complicațiilor, edemelor, controlul HTA. Ingestia de proteine va fi de 1-1,3 g/kg/zi. Se evită aportul în exces de proteine, pentru a nu promova proteinuria și deteriorarea funcției renale.
✓ Terapia non-imunosupresoare cuprinde:
- *Tratamentul diuretic:* Se vor administra diuretice de ansă: furosemid oral sau parenteral (în funcție de amploarea edemelor), în combinație cu spironolactonă sau triamteren.
- *Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)* și antagoniștii receptorilor angiotensinei pentru reducerea proteinuriei [17].
- *Tratamentul cu antibiotice* se administrează în complicațiile infecțioase care pot însoți afecțiunea, în special sub tratament cu steroizi și imunosupresoare.

✓ Terapie imunosupresivă [7,10,11,12].

Tratamentul corticoterapic este utilizat ca tratament inițial la copii cu GSFS. Astfel conform ISKDS [12], prednisolonul se administrează în doză 2mg/kg/24h timp de 1 lună, apoi 40mg/m^2 la 2 zile timp

1 lună, cu reducerea treptată a dozei. Durata tratamentului cu corticoizi la copii cu SN şi GSFS primitivă constitue 6 luni. Medicaţia imunosupresoare se recomandă la bolnavii cu GSFS la care nu sa obţinut rezultate la tratamentul corticoterapic, la cei SD, SR şi cu recăderi frecvente. Se pot utiliza următoarele scheme de tratament:

Ciclofosfamidă - intravenos sau în perfuzie, 10-12 mg/kg o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori), apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni, timp de 6-12 luni (doza cumulativă sumară a curei – până la 200 mg/kg) în combinaţie cu prednisolon – 1 mg/ kg/48h, per os, timp de 6-12 luni, cu scăderea lentă a dozei până la anularea completă.

Ciclofosfamidă – 2-2,5 mg/kg/24h, per os, timp de 12 săptămâni în combinaţie cu prednisolon – 1mg/kg/24h, per os, 3-6 săptămâni, apoi în aceeaşi doză peste o zi, cu scăderea dozei până la anularea completă peste 8-12 săptămâni [17].

Conform studiilor randomizate controlate, efectuate de ISKDS la copiii cu SNSR a GSFS, la administrarea ciclofosfamidei în doză 2,5 mg/kg/zi, per os, timp de 12 săptămâni, frecvenţa remisiunii a fost similară administrării izolate a steroizilor (corespunzător 25% şi 28%) [12].

La copiii cu SNSR a GSFS, se administrează CsA în doza de 5 mg/kg/24h (150 mg/m^2/24h), în 2 prize, sub controlul concentraţiei CsA în sânge (nivelul iniţial C_0 80-160 ng/ml), pe parcursul a 3 luni, apoi 2,5 mg/kg/24h până la 9 luni, şi mai mult cu reducerea treptată a dozei CsA cu 0,1 mg/kg săptămânal, până la anularea completă, iar în lipsa nefrotoxicităţii poate fi administrat până la 1-2 ani în combinaţie cu predni-solon - 1 mg/kg/48 h sau 30 mg/m^2 (dar nu mai mult de 80 mg/24 h) până la 12 luni, cu scăderea dozei şi anularea completă. CsA poate fi administrat în monoterapie, cât şi în combinaţie cu pulsterapia metilprednisolon sau prednisolon per os [10,11,14,17].

O altă schemă terapeutică utilizată în GSFS cu SNSR include administrarea CsA în doză de 150 mg/m^2/24h în combinaţie cu pulsterapia metilprednisolon – 300-1000 mg/m^2/24h, pe parcursul a 3-8 zile; prednisolon – 40 mg/m^2/24h, per os, în zilele fără administrarea intravenoasă a metilprednisolonului. În continuare, prednisolonul se va administra în doza de 40 mg/m^2/48 h, cu scăderea treptată a dozei şi anularea lui peste 6 luni [10,11].

Remisiunea clinico-paraclinică în cazul acestui regim de tratament a fost obţinută în 84% din cazuri. În cazul administrării CsA în combinaţie

cu administrarea prednisolonului per os, remisiunea clinico-paraclinică s-a atestat în 64% din cazuri.

O altă schemă de tratament a GSFS cu SNSR este protocolul Mendoza [16].

Tabelul 4.2.

Pulsterapia cu metilprednisolon în GSFS (Mendoza S., 1990)

Săptămâna	**Metilprednisolon (MP), 30 mg/kg/i/v**	**Numărul**	**Prednisolon, 2 mg/kg/48 h**	**Ciclofosfamidă, 2-2,5 mg/kg/24 h, per os**
1-2	Peste o zi (3 ori pe săptămână)	6	-	-
3-10	1 dată în săptămână	8	2 mg/kg peste o zi	+
11-18	1 dată în 2 săptămâni	4	2 mg/kg peste o zi	-
19-50	1 dată în lună	8	micşorarea dozei	-
51-82	1 dată în 2 luni	4	micşorarea dozei	-
Metilprednisolonul se introduce intravenos(i/v) în perfuzie cu sol.glucoză 5% în decurs de 20-40 minute (doza maximă a unei perfuzii nu va depăşi 1 g/1,73 m²).				

O altă opţiune în tratamentul a GSFS cu SNSR este protocolul Valdo [26].

Tabelul 4.3.

Pulsterapia cu metilprednisolon (Valdo, 1998)

Săptămâna	**Metilprednizolon (MP), 30 mg/kg/i/v**	**Prednisolon**	**Cyclosporin A**
1-2	3 ori pe săptămână	-	-
3-8	1 dată în săptămână	2 mg/kg /48h	6 mg/kg /24h
9-29	-	1mg/kg /48h	3 mg/kg /24h
30-54	-	0,5 mg/kg /48h	3 mg/kg /24h

Tacrolimusul se administrează în doza de 0,1 mg/kg/24h per os cu corecția ulterioară a dozei sub controlul concentrației preparatului în sânge (nivelul inițial constituie 5-10 mg/ml), în combinație cu prednisolon 1mg/kg/48 h, cu scăderea treptată a dozei până la anularea completă pe parcursul a 16 săptămâni. Conform studiilor clinice, administrarea tacrolimusului în combinație cu prednisolonul în doze mici la copiii cu SNSR a GSFS pe parcursul a 12 luni a contribuit la instalarea remisiunii complete în 40% cazuri şi remisiunii incomplete în 45% cazuri [2].

Plasmafereza poate ameliora evoluția bolii.

Transplantul renal este o altă opțiune terapeutică. Recidiva bolii se constată pe grefa renală în 20% din cazuri. Tratamentul recurenței GSFS post-transplant utilizează corticoterapie şi medicație imunosupresoare [22].

Evoluție şi prognostic

GSFS primitivă are o evoluție variabilă. Spre deosebire de nefropatia cu leziuni minime, ea evoluează, de obicei, progresiv, iar la unii bolnavi – spre BCR. GSFS varianta cu colaps are o evolutie rapidă spre insuficiență renală. Variantele perihilare, tip şi nespecificate au o evoluție identică [9].

Prognosticul depinde de gradul proteinuriei şi alterării funcției renale, de tipul leziunii histologice. Forma cu colaps a GSFS are un prognostic mai sever şi un răspuns la tratament mai redus. Evoluția şi prognosticul formelor secundare depind de etiologia bolii [1,21].

CAPITOLUL V
GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ

Definiţie

Termenul de nefropatie membranoasă (NM) defineşte un grup de afecţiuni glomerulare manifestate, în majoritatea cazurilor, prin SN caracterizate morfologic prin îngroşarea difuză şi uniformă a membranei bazale glomerulare şi prin depozite imune localizate subepitelial, în absenţa proliferării celulare sau a modificărilor inflamatorii glomerulare.

Epidemiologie

Glomerulonefrita membranoasă(GNM) este cea mai frecventă cauză a sindromului nefrotic la adulţi. La copii au fost descrise mai puţin de 200 de cazuri. Deşi se intâlneşte mai frecvent la adulţi, această patologie a fost descrisă, chiar şi la nou-născuţi [44].

La adulţi, patologia este idiopatică, chiar dacă 20% din cazuri sunt asociate cu patologii concomitente (cancer, infecţii, patologii autoimune, medicamente etc.). La copii, cauzele nefropatiei membranoase sunt, de regulă, secundare: LES, hepatita B, medicamente şi toxine etc. Spre deosebire de adulţi, la copii, nefropatia membranoasă idiopatică este o cauză relativ rară a sindromului nefrotic [7,8]. Studiile asupra biopsiilor renale pediatrice în serie au arătat că circa 5% din ele au fost datorate nefropatiei membranoase cu o incidenţă de 1:1 000 000 de copii, dar oricum trebuie să se ţina cont de faptul că majoritatea copiilor cu sindrom nefrotic au schimbări minimale în glomerule şi rareori se recurge la biopsia renală – doar în cazul ineficienţei corticoterapiei [13,20,27,43]. De aceea, datele biopsiei renale supraestimează incidenţa nefropatiei membranoase. Patologia predomină mai mult la barbaţi şi boala poate apărea în toate grupele etnice. Vârsta la adresare poate varia de la nou-născut până la tânărul adult, dar cea mai tipică este vârsta de 8-10 ani.

Etiologie

I. Primară

II. Secundară

1. Infecţiile

- hepatita B sau C;
- endocardita;
- sepsisul;
- sifilisul congenital etc.

2. Maladiile determinate imunologic

- vasculitele sistemice;
- artritele reumatoide;
- lupusul eritematos sistemic;
- colita ulceroasă;
- dermatomiozita;
- sindromul Sjögren;
- scleroza sistemică etc.

3. Dereglările metabolismului

4.Medicamentele, toxinele şi metalele grele

5.Tumorile şi maladiile sistemului sanguin

6. Dereglările tubulare

7. Neoplaziile

8. Cauze diverse:

- tromboza venei renale
- deficitul de IgA
- sindromul Fanconi
- transplantul de celule-stem
- trombocitopenia idiopatică etc.

Patogenie

Mecanismele de producere a GNM sunt insuficient studiate, boala fiind considerată o afecţiune imunologică rezultată din interacţiunea factorilor de mediu cu factorii genetici. Predispoziţia genetică este susţinută de incidenţa înaltă a anumitor antigene ale complexului major de histocompatibilitate (HLA-DR_3 la populaţia caucaziană şi HLA-DR_2 la japonezi).

Pentru explicarea nefropatiei membranoase umane au fost emise, până în prezent, trei ipoteze:

1. Depunerea glomerulară a unor complexe imune circulante, compuse dintr-un antigen oligovalent cu greutate moleculară mică şi un anticorp cu afinitate joasă. Localizarea subepitelială apare în cazul complexelor imune cu dimensiuni relativ mici, formate din exces de anti-gene. Condiţiile excesului de antigene există în situaţiile cu antigenemie îndelungată.

2. Depunerea subepitelială a unui autoanticorp circulant, care reactionează cu un antigen glomerular nativ localizat fie de-a lungul laminei externe a MBG, fie în veziculele acoperite de clathrina a membranei podocitelor. Natura exacta a antigenelor glomerulare nu a fost identificată, dar au fost propuse pentru acest rol dipeptidil-peptidaza IV

(DDP IV), endopeptidaza neutră (NEP), proteina asociată receptorului LDL şi receptorului a_2-macroglobulinei (a_2-MRAP). Mecanismul poate fi incriminat în situaţiile cu activare policlonală a limfocitelor B, aşa cum se întâmplă în bolile autoimune.

3. Depunerea subepitelială a unui anticorp circulant care reacţionează cu un antigen extrinsec renal, „plantat" glomerular datorită afinităţii electrostatice, dimensiunilor şi solubilităţii sale. Prin acest mecanism pot fi explicate multe GNM secundare. Au fost descrise existenţa unei IgG cationice, care apare ca raspuns la variaţi agenţi externi şi care ar constitui antigenul cu proprietatea de fixare subepitelială.[20,25].

Ultimele două ipoteze prezentate constituie mecanismul formarii *in situ* (în peretele capilar glomerular) a complexelor imune. Pe baza studiilor acumulate până în prezent, conchidem că GNM umană este consecinţa formării complexelor Ag-Ac *in situ,* fie cu antigen nativ renal, fie cu antigene exogene sau endogene „plantate" glomerular. Rareori, intervine mecanismul de depunere a complexelor imune preformate în circulaţie.

Mecanismul formării complexelor imune-circulante în spaţiul subepitelial

NM se caracterizază prin formarea a CIC în spaţiul subepitelial pe suprafaţa externă a MBG. Depozitele imune sunt alcătuite din imunoglobuline (preponderent IgG 4), componentele complementului (C_3, C_5b-9) şi antigene care, de cele mai multe ori, nu au fost depistate. Spaţiul subepitelial este separat de circulaţie de un strat de celule endoteliale şi MBG, care serveşte drept barieră eficientă pentu trecerea CIC preformaţi. Prezenţa CIC în spaţiile subepiteliale sugerează formarea *in situ* a antigenelor podocitelor, antigenelor exogene, şi reasamblarea CIC care au fost depozitaţi în aria subendotelială, şi care disociază şi trec prin MBG, pentru a se reface *in situ* sub podocite [2,25].

Cu toate acestea, CIC sunt foarte rar întâlniţi în NM ideopatică şi în modelul ex. vivo, rinichi izolat perfuzat. Complecşii imuni-circulanţi subepiteliali ai nefritei Heymann au fost produşi cu anticorpi nefritogeni antipodocitari în absenţa antigenului circulant. În majoritatea cazurilor, în NM idiopatică, anticorpii autologi reacţionează cu antigenele endogene pe piciorușele podocitelor, mecanism similar modelului nefritei Heymann [10].

Mediatorii leziunii: Rolul complementului şi căii alternative

În NM C3 şi C5b-9, complexul de atac membranar (MAC) pot fi depistate în depozitele imune subepiteliale.

C5b-9 se inserează în membrana podocitară şi cauzează activarea celulară cu eliberarea speciilor oxigen-reactive, proteaze şi ecosanoizi

care afecteaza MBG. C5b-9 este treptat înglobat de catre celulă, transportat în corpuscule multiveziculare la suprafaţa lumenului şi se elimină prin exocitoză în spaţiul urinar [16]. Excreţia urinară de C5b-9 corelează cu perioada depozitării active a complecşilor imuni [4].

Mult timp se considera ca depozitele imune în nefropatia membranoasă activează complementul pe calea clasică cu producerea de C5b-9. Desigur depozitarea componenţilor MAC sunt detectate în depozitele subepiteliale atăt în nefrita Heymann cît şi în NM umană. În majoritatea cazurilor în NM idiopatică imunoglobulina predominant depozitată este IgG4 (care are abilitate mica de fixare C1q). Similar se poate observa depozite minimale de C1q şi C4 sugerând că calea clasică nu este predominantă în activarea complementului în această maladie [35].

Răspunsul podocitelor la leziune şi mecanismul de formare a proteinuriei

NM este o patologie care afectează podocitele prin intermediul complementului, urmată de înserarea C5b-9 în stratul bilipidic al membranei celulare podocitare. În locul lizei celulare, rezultă un şir de semnale care duc la activarea celulară cu schimbarea structurii şi funcţiei podocitului [35].

Matricea extracelulară şi membrana bazală glomerulară

MBG este o structură acelulară care este sintetizată de podocit şi celulele endoteliale glomerulare. Extensia MBG între depozitele imune subepiteliale de asemenea duce la formarea formaţiunilor "în spiculi" caracteristice, care pot fi observate prin colorarea cu methanamine de argint. Matricea care se acumulează în MBG constă din componentele normale ale MBG, care sunt produse de podocit şi, în particular, de colagenul tip IV şi laminină [5,17]. Menţionăm că acumularea matricei extracelulare apare în momentul sistării proceselor de degradare a proteazelor, sugerând o creştere considerabilă a producerii de matrice sau creşterea inhibitorilor proteazelor. O reglare marcată în producerea de laminină şi colagen tip IV *in vitro* a fost confirmată în podocitele afectate sub influenţa C5b-9 [42].TGF- β joacă un rol decisiv în acumularea matricei extracelulare. Creşterea marcată a izoformelor TGF-β2 şi receptorilor săi în podocite a fost de asemenea demonstrată în nefropatia membranoasă experimentală [37].

Producerea oxidanţilor, proteazelor şi eicosanoizilor

Inserarea C5b-9 în membrana podocitului duce la producerea speciilor reactive de oxigen (ROS) şi creşterea peroxidului de H2. ROS

poate leza direct MBG sporind efectele proteazelor sau cauzînd ulterior leziuni prin peroxidarea lipidelor din membrana celulară podocitară [36]. Proteazele de asemenea sunt implicate în inițierea unor leziuni ale MBG în NM. În nefropatia pasivă Heymann, activitatea înaltă a gelatinazei sporește expresia metaloproteinazei-9 înainte de debutul proteinuriei. Este semnalată deasemenea o creștere a eicosanoizilor proinflamatorii, cu creșterea cyclooxygenazei (COX 2), leucotrienelor B4, prostaglandinelor E2 și tromboxanilor B2 [21,41].

Reducerea numarului de podocite (podocitopenia)

Podocitele au o capacitate limitată de proliferare. Prin urmare, orice proces care duce la pierderea podocitelor (apoptoză, detașare) va duce la scăderea numarului de podocite.

Podocitopenia a fost asociată cu dezvoltarea glomerulosclerozei și insuficienței renale progresive, în o serie de maladii glomerulare [17]. Insuficiența podocitelor de pe suprafața externă a ansei capilare poate duce la pierderea suportului acesteia, iar mai apoi la lezarea podocitelor din cauza stresului mecanic. În plus, orice sector al MBG neacoperit permite trecerea proteinelor prin bariera de filtrare glomerulară, ceea ce duce la dezvoltarea glomerulosclerozei [39].

a. Detașarea celulelor. Podocitele aderă la partea externă a MBG datorită interacțiunii dintre proteinele matricei MBG și piciorușele podocitului (prin $\alpha 3\beta 1$-integrină și α-distroglican). Detașarea podocitelor de la MBG și, ca urmare, micșorarea numarului acestora sunt descrise în NM. Ele rezultă în arii de focar, în care, permeabilitatea proteinelor crește; în plus, se dezvoltă și glomeruloscleroza. Celula se detașează datorită schimbărilor în citoscheletul podocitelor și alterarea structurilor MBG care intera-cționează cu matricea extracelulară. Odată detașat în spațiul urinar, podocitul poate sa fie treptat eliminat și detectat în urină.

b. Apoptoza podocitelor. Apoptoza podocitelor este deficil de demonstrat în NM, dar se presupune că poate apărea din cauza că celelalte celule apoptotice se pot detașa rapid în spațiul urinar. Un dezechilibru între factorii pro-apoptotici (ROS, TGFβ) și factorii de pro-supraviețuire (factorul de creștere endotelială) poate intermedia apoptoza podocitelor [39].

c. Eșecul în proliferarea podocitelor. O caracteristică importantă a podocitelor este capacitatea redusă de proliferare. Prin urmare, pierderea acestora duce la podocitopenie. În NM, fenotipurile antiproliferative pot fi sporite de suprareglarea inhibitorilor ciclinkinazei, care inhibă progresia prin ciclul celular. Podocitele se „inhibă” în faza G2/M, prevenind

diviziunea celulară, sau se pot depista podocite binucleate [38]. Încercările diviziunii celulare duc la o ataşare slăbită a MBG şi la pierderea podocitelor în spaţiul urinar. C5b-9 de asemenea induce leziuni ale ADN în podocite, iar apoi afectează reacţia lor de proliferare [30].

Mecanisme ale progresiei disfuncţiei renale

Anormalităţile podocitelor şi a MBG explică prezenţa proteinuriei masive care se dezvoltă tipic în NM. Pierderea funcţiei renale se datorează doar parţial lezării podocitelor, ce duce la glomeruloscleroză, ea deasemenea reflectă şi mecanismele care duc la fibroza tubulo-interstiţială. Rata descreşterii funcţiei renale în NM corelează cu gradul proteinuriei şi reflectă o leziune glomerulară mai mare. Proteinuria însăşi poate duce la lezarea celulelor epiteliale tubulare.Ea poate fi însoţită de activarea intratubulară a complementului, ducând la lezarea prin intermediul C5b-9 a celulelor epiteliale şi la afectarea interstiţială. Majoritatea proteinelor complementului sunt prea mari pentru a trece prin filtrul glomerular, iar celulele epiteliale tubulare sunt capabile să sintetizeze componenţii complementului şi pot deveni declanşatorii căii alternative [6]. Celulele tubului proximal definesc slab proteinele reglatoare de complement CD59 pe membrana lor apicală [15].

Consecutiv cu depunerea sau formarea *in situ* a complexelor imune în spaţiul subepitelial, are loc activarea cascadei complementului, cu formarea complexului de atac al membranei C5b-9, care induce leziuni sublitice ale MBG prin:

- alterarea sintezei unui component al MBG, ceea ce ar conduce la apariţia unor pori membranari mai largi;
- activarea celulelor epiteliale glomerulare, cu producerea unor mediatori ai inflamaţiei potenţial toxici pentru MBG (radicali liberi de oxigen, proteinaze, interleukina-1, prostaglandine);
- modificarea formei celulelor epiteliale glomerulare şi detaşarea lor de pe MBG, cu creşterea permeabilităţi glomerulare.

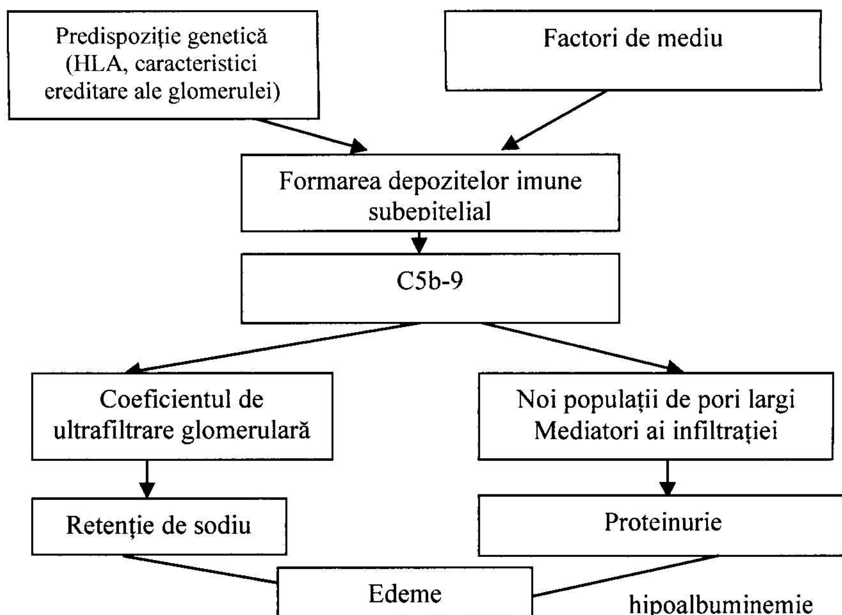


Figura 5.1. **Patogenia nefropatiei membranoase**

Morfopatologie

Microscopia optică. Aspectul tipic al îngroşării difuze şi uniforme a MBG. Expansiunile versantului extern al MBG (spiculi) sunt evidenţiate prin tehnica impregnanţei argentice.

Imunofluorescenţa. Prin această tehnică sunt evidenţiate depozite granulare pe versantul extern al MBG, alcătuite din IgG (IgG4 şi IgG1), asociat cu C3.

Microscopia electronică. Este caracteristică prezenţa depozitelor electronodense situate subepitelial.

Pe parcursul evoluţiei bolii, morfologia glomerulară suferă o serie de modificări, fapt ce a condus la stadializarea histologică a NM.

• Stadiul I (depozite subepiteliale): MBG are aspect şi grosime normală, există mici depozite subepiteliale electronodense, iar pedicelele sunt distorsionate.

• Stadiul II (formarea spiculilor): apar spiculi membranari care separă depozitele imune şi oferă versantului extern al MBG un aspect de contur neregulat. Depozitele sunt mai numeroase şi au dimensiuni mai

mari, iar pedicelele sunt parţial fuzionate.

• Stadiul III (transformare membranoasă): prelungirile membranei înconjoară complet depozitele imune, care sunt încorporate în interiorul MBG. În acest stadiu, MBG are un aspect bilamelat .

• Stadiul IV (dispariţia depozitelor): MBG este marcat îngroşată, iar depozitele imune se rarefiază, devenind electronotransparente. Apar obliterări ale lumenului capilar şiglomeruli sclerozaţi.

• Stadiul V corespunde fie unei scleroze glomerulare avansate, fie unei normalizări extinse a MBG, care rămâne doar parţial îngroşată şi cu unele zone transparente în interior [19,26,34].

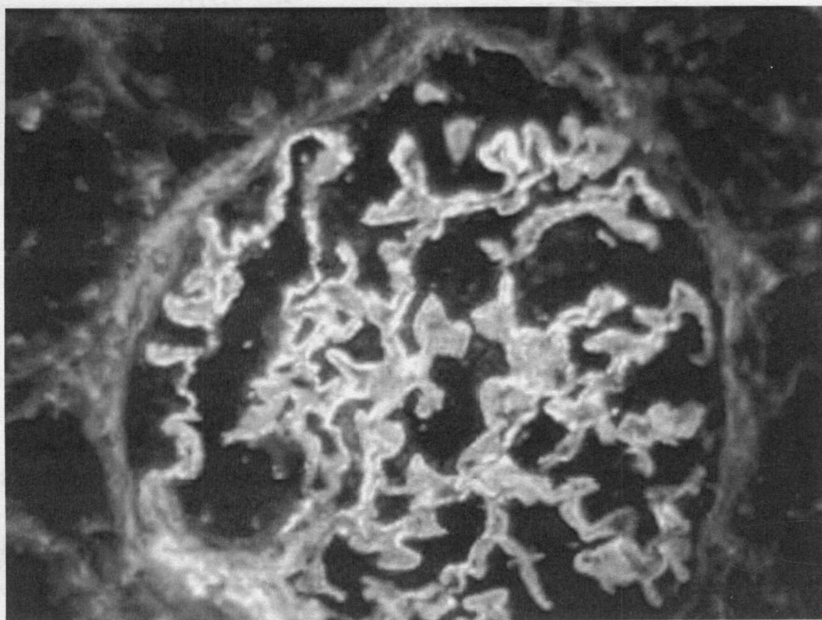


Figura 5.2. *Imunofluorescenţă* în nefropatia membranoasă. De-a lungul suprafeţei exterioare a anselor capilare sunt defectate depozite imune complexe şi impregnări intense granulare.

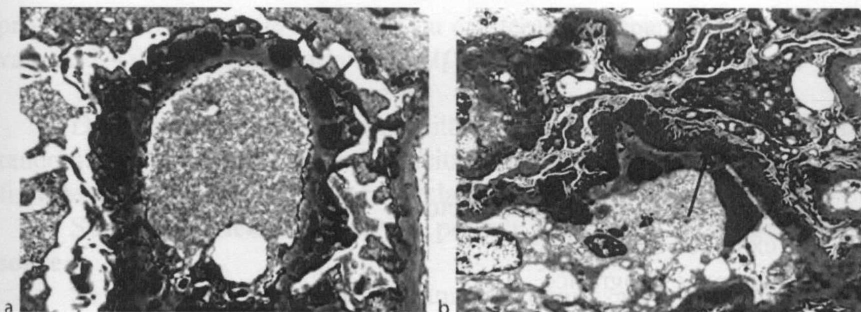


Figura 5.3. *Microscopie electronică* în nefropatia membranoasă: *(a)* depozitele electronodense subepiteliale (săgeţile) sunt separate de proiecţii neregulate ale materialului membranei bazale. Celulele epiteliale glomerulare (podocite) au terse ale prelungirilor picioruşelor; *(b)*depozitele devin încorporate în membrana glomerulară bazală (săgeata) atunci când noi straturi ale MGB se depun de-a lungul depozitelor electronodense.

Tabloul clinic

Tabloul clinic al GNM este similar cu cel al SNI, dar copiii cu GNM pot prezenta şi anasarca, microhematurie şi HTA. Aproximativ 40-75% pacienţi prezintă SN. Hematuria microscopică este asociată în 80% cazuri, iar macrohematuria apare în 40% cazuri. Sedimentul urinar prezintă cilindri hialini şi hematici.

Hipertensiunea arteriala şi reducerea filtratului glomerular se întâlnesc rar la debutul bolii; ele apar pe măsura progresării maladiei.

Particularităţile decurgerii NM la copil sunt: mai frecvent este determinată de cauze secundare, se manifestă prin macrohematurie şi remisiune spontană; are un caracter recidivant, reacţie pozitivă la tratamentul iniţial cu glucocorticoizi; rareori se complică cu tromboze şi progresie spre BCR[19,20,24,28,33,45].

Examinări paraclinice

- microscopia urinei
- creatinina serică;
- ureea serică;
- albumina serică;
- profilul lipidic;
- proteinuria (timp de 24h);
- CIC

Pentru a determina etiologia bolii, se vor examina

- anticorpii antinucleari;
- markerii hepatici (AgHbs, HVC);
- nivelul complementului;
- crioglobulinele;
- nivelul C_5b-9 urinar;
- nivelul β_2 microglobulinei etc.
- examene radiologice
- examene ecografice
- biopsie renală [11,26].

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de NM se stabileşte în baza datelor clinice, paraclinice şi histologice confirmate prin biopsia renală.

Diagnosticul diferenţial

NM ideopatică trebue diferenţiată de cauze secundare. Pentru aceasta sînt utile manifestările clinice, paraclinice şi aspectele histologice specifice fiecărei etiologii.

Tratamentul nefropatiei membranoase idiopatice

Tratamentul NM idiopatice la copii se bazează pe excluderea cauzelor secundare ale bolii, iar tratamentul formelor secundare pe stabilirea etiologiei bolii.

Tratamentul NM include terapia nonimunosupresoare şi strategiile imunosupresoare [1,12,14,24,29,32,40].

Terapia non-imunosupresoare

Pe parcursul primelor 6 luni de la diagnosticare, terapia imunosupresivă nu este recomandată, luând în considerare numărul semnificativ al pacienţilor care pot avea o remisiune spontană a bolii. În această perioadă trebuie de iniţiat o terapie de suport, care permite controlul de durată al edemelor, anasarcii şi apariţia complicaţiilor SN îndelungat.

Tratamentul de suport include:

- Dietă hiposodată, care reduce anasarca; restricţia de proteine nu este recomandată, pentrua reduce rata de progresarea BCR.
- Diureticele se folosesc în controlul edemelor. Cele mai utilizate sunt diureticele de ansă. În anasarca masivă se recomandă o combinaţie de diuretice.

În cazul proteinuriei izolate (<3 g/24 h), fără dereglarea funcţiei renale, se administrează IECA şi antagoniştii receptorilor angiotenzinei pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi controlul proteinuriei (enala-

pril sau lizinopril – 0,08 mg/kg/zi, cu creşterea ulterioară a dozei la intervale de 2-4 săptămâni; losartan – 25-100 mg/zi) [18].

Tratamentul imunosupresor

Deoarece NM este rar întâlnită la copii, nu există studii clinice randomizate în tratamentul ei. Eficacitatea terapiei imunosupresoare poate fi evaluată în baza studiilor efectuate la adulţi [29,47].

Selecţia pacienţilor cu NM pentru tratament cu imunosupresoare

Se recomandă de a iniţia tratamentul imunosupresor pacienţilor cu SN şi prezenţa unei condiţii din următoarele:

- Excreţia urinară de proteine depăşeşte 4g/zi şi se menţine la peste 50% din valoarea iniţială, şi
- Nu are tendinţă către diminuare pe fonul terapiei antihipertensive şi antiproteinurice pe o perioadă de cel puţin 6 luni.
- Prezenţa semnelor şi simtoamelor severe ale SN ce pun în pericol viaţa.
- Creşterea creatininei serice cu 30% şi mai mult pe parcursul a 12 luni din momentul stabilirii diagnosticului (rata filtraţiei glomerulare <25-30 ml/min/1,73m^2).

Astfel se recomandă administrarea ciclică a steroizilor per os şi i/v, în asociere cu preparate alchilizante timp de 6 luni [KDIGO, 2012].

Tabelul 5.1.

Tratamentul NM la copii (Ponticelli, 1992)

1lună	Metilprednisolon – 30 mg/kg, i/v, o dată în 24 h, 3 zile, apoi prednisolon – 0,5 mg/kg/24h per os, timp de 27 zile
2 lună	Chlorambucil –0,15- 0,2 mg/kg/24h per os, timp de 30 zile
3 lună	Se repetă 1 lună
4 lună	Se repetă 2 lună
5 lună	Se repetă 1 lună
6 lună	Se repetă 2 lună

- Pe parcursul tratamentului se va monotoriza creatinina serică, albumina, leucocitele din serul sanguin, proteina urinară. Dacă numărul de leucocite se va reduce <3500x10^9/l, atunci se va anula chlorambucilul şi ciclofosfamida până la restabilirea leucocitelor în sânge >4000x10^9/l.

Protocoalele clinice randomizate includ:

- Ciclofosfamide - 2 mg/kg/24h timp de 8-12 săptămâni.

• Chlorambucil - 0,2 mg/kg/24h per os timp 8-12 săptămâni în asociere cu administrarea prednisolonului prin metoda alternativă [12,14,24].

Studii clinice randomizate, privitor la administrarea CNI la copii cu NM lipsesc. Administrarea CNI la copii se bazează doar pe studii clinice utilizate la adulţi [1]. Utilizarea MMF, rituximabului la copii nu este studiată (tabelul 5.2) [3,9]. Tratamentul profilactic cu administrarea varfarinei se utilizează la pacienţii cu SN (în cazul scăderii albuminei serice <2,5 g/dl şi prezenţei complicaţiilor trombotice) [46].

Tabelul 5.2

Studii clinice efectuate în tratamentul NM la copii

Autorul	N	SN	Steroizi	Altă terapie imunosupresivă	Remisia	Persistenţa bolii	BCR	BCR terminală
Habib et al. [13]	50	72%	54%	44% (chlorambucil şi mechloretamin)	52 %	38%	?	10%
Olbing et al. [28]	9	78%	89%	22% ciclofosfamidă, 11% azathioprină	33 %	33%	33%	0%
Chan and Tsao et al. [7]	10	80%	100 %	-	50 %	40%	0%	10%
Trainin et al. [43]	14	79%	79%	57% citostatice	43 %	29%	7%	21%
Latham et al. [19]	14	100 %	<93 %	≤93% ciclofosfamidă	29 %	50%	7%	14%
Ramirez et al. [33]	22	82%	50%	5% azathioprină +ciclofosfamidă 5% chlorambucil	27 %	45%	23%	5%
Tsukahara et al [45]	12	25%	42%	17% ciclofosfamidă	67 %	33%	0%	0%
Lee et al. [20]	19	58%	84%	16% ciclosporină	68 %	16%	5%	11%
Chen et al. [8]	13	38%	77%	38% CNI, 23% azathioprină sau MMF	?	61%	23%	0%
Valentini et al. [46]	12	75%	83%	58% ciclofosfamidă	75 %	17%	8%	0%

Complicaţii

1. tromboza bilaterală a venei renale;
2. hipovolemia severă cu necroză tubulară acută sau edem interstiţial renal marcat;
3. azotemia prerenală consecutiv abuzului de diuretice;
4. nefrita tubulointerstiţială acută alergică la diuretice sau antibiotice;
5. nefrita tubulointerstiţială cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară [22].

Prognosticul bolii la copii este bun, la pacienţii ce prezintă proteinurie subnefrotică asimtomatică (apariţia BCR este întâlnită la <5% dintre cazuri). În majoritatea cazurilor la copii se instaliază o remisiune spontană în primii 5 ani de la debutul bolii [31]. La copii cu SN rata remisiei este de aproxsimativ 50%, cu dezvoltarea unei disfuncţii renale progresive în 1/3 cazuri [23,45,46].

Factorii de risc ce duc la progresia bolii

- ✓ nivelul şi durata proteinuriei;
- ✓ sindromul nefrotic;
- ✓ funcţia renală afectată în debut;
- ✓ rezultatele biopsiei renale (glomeruloscleroza, glomeruloscleroza focală şi segmentală, stadiile III şi IV ale bolii şi fibroza tubului interstiţial);
- ✓ vârsta >10 ani;
- ✓ HTA la debut şi prezenţa trombozei venei renale.

CAPITOLUL VI
GLOMERULONEFRITA MEMBRANO PROLIFERATIVĂ

Definiţie

Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) este o maladie glomerulară, ce se caracterizează din punct de vedere histologic – prin proliferarea celulelor mezangiale, expansiunea celulelor şi matricei mezangiale în spaţiile subendoteliale şi îngroşarea peretelui capilarelor glomerulare, asociind adesea depozite de complexe imune sau nonimune şi complement iar din punct de vedere patogenic – prin scăderea persistentă a nivelului complementului seric şi clinic prin sindrom nefrotic, hematurie microscopică sau macroscopică, hipertensiune arterială şi evoluţie progresivă spre BCR.

Termenul de GNMP a fost folosit pentru prima dată de Habib et al. pentru a descrie glomerulele unui grup de pacienţi cu nefrită cronică [25].În 1965, acest aspect a fost asociat cu hipocomplementemia [46].

În 1963, un al doilea tip de nefrită cronică, denumită iniţial „boala depozitelor dense" de Berger şi Galle [11], a fost clasificată ca o variantă a GNMP [23], iar mai târziu a fost desemnată ca GNMP de tipul II.

Tipul întâlnit cel mai frecvent în care predomină depozitele subendoteliale a fost clasificată ca şi GNMP de tipul I.

Termenii „GN lobulară" şi „GN mezangiocapilară" au fost folosiţi alternativ cu cel de GNMP. În anii 70 ai secolului XX, mai mulţi cercetători au descris un al treilea tip de GNMP [5,12,43]. Leziunea caracteristică tipului III, a fost descrisă de către Burkholder et al., [12] prezintă depozite subepiteliale segmentare abundente, care au multe caracteristici comune observate în nefropatia membranoasă. În leziunea de tipul III, descrisă de Strife [43] şi Anders et al.[5], depozitele subepiteliale au fost mai puţin abundente.

Utilizarea microscopiei electronice prin impregnare de argint a permis descrierea complexă a depozitelor subendoteliale, subepiteliale şi intramembranoase şi a unor întreruperi sau stratificări ale MBG. Această dihotomie în cadrul clasificării le-a sugerat unor autori existenţa a două variante ale GNMP de tipul III. Deşi unele aspecte ale GNMP de tipurile I şi III sunt similare, diferenţele clinice şi morfologice dintre ele permit diferenţierea lor [20].

Clasificarea GNMP

1. GNMP primitive sau idiopatice
- de tipul I;
- de tipul II (boala depozitelor dense);
- de tipul III.

2. GNMP secundare

Boli autoimune:
- lupusul eritematos sistemic;
- sindromul Sjögren;
- artrita reumatoidă;
- sclerodermia;
- boala celiacă.

Infecţii cronice
- hepatitele virale B şi C (asociatecu crioglobulinemia de tipul II);
- endocardita bacteriană;
- malaria;
- abcesele viscerale.

Neoplazii:
- limfoamele;
- leucemiile;
- carcinoamele solide;
- disproteinemiile;
- crioglobulinemia de tipul I.

Microangiopatii trombotice:
- sindromul hemolitic uremic;
- sindromul antifosfolipidic;
- anemia drepanocitară;
- nefropatia după transplantul de măduvă osoasă.

Patogenie

GNMP este mediată imun, mecanismele imune având o implicare diferită în raport cu tipurile de GNMP. Hipocomplementemia este caracteristică tuturor celor trei tipuri de GNMP, valori scăzute ale C_3 fiind întâlnite în 75 % din cazurile cu GNMP. În tipul I, activarea complementului seric are loc pe cale clasică, iar în tipul III - pe cale alternă [2,9,22,49].

Anomalii ale complementului în GNMP

Caracteristica distinctivă a GNMP de tipurile I, III şi a BDD este

hipocomplementemia cauzată de prezenţa autoanticorpilor, numiţi *factori nefritici* (FNs), către epitopii proteinelor complementului [37]. Fracţia C_3 a complementului are o concentraţie scăzută la 80-95% dintre pacienţii cu GNMP de tipurile I şi III sau BDD [30,35,38,39,37].

Patru mecanisme distincte sunt considerate a fi responsabile de hipocomplementemie:

1) complexele imune circulante, activează complementul pe calea clasică;

2) FNs intervine asupra controlului normal al cascadei complementului;

3) inhibarea sintezei fracţiei C_3 a complementului mediată de circulaţia produselor degradate C_3;

4) deficienţele genetice sau mutaţii ale proteinelor reglatoare ale complementului.

Aproximativ 40% dintre pacienţii cu GNMP tipul I cu un nivel seric scăzut al C_3 vor avea concomitent un nivel seric scăzut al C_4, sugerând calea clasică de activarea a complementului [27].Ocazional pot fi decelate niveluri serice reduse ale altor fracţii ale complementului, cum ar fi C_1q sau C_2, implicate în calea clasică de activare a complementului [43]. FNs care stabilizează activitatea convertazei căii clasice (NF_c), (C_4bC_2a) de asemenea sunt prezenţi la unii pacienţi [21]. Perturbarea complementului în GNMP de tipul III este diferită de cea din GNMP I şi BDD, cu niveluri de C_4 de obicei normale, iar pacienţii sever hipocomplementemici ($C_3 \leq$ 30 mg / dl) au, de obicei, niveluri scăzute de C_5 şi properdină, precum una sau mai multe dintre componenţii terminali: C_6, C_7, C_9 [15,33,46]. Scăderea ultimelor componente se detectează doar la 10% dintre cei cu GNMP tipul I şi nu se întâlneşte în BDD. FNs în GNMP tipul III sunt, probabil, responsabili de nivelurile semnificativ scăzute ale componenţilor terminali (FN_t). FN_t diferă de cea întâlnită în GNMP tipul I (FN_c) şi BDD (FN_a) prin aceea că *in vitro*, acesta transformă C_3 în maximum 4 h, comparativ cu 30 min. Conversia este dependentă de properdină şi, fiziopatologic, stabilizează convertaza cu compoziţia ei ($C3bBb_n$). PNF_t serveşte preponderent pentru fracţionarea C_5 [15]. Profilul complementului şi prezenţa frecventă a FN_a sunt distinctive pentru BDD care este caracterizat printr-un nivel semnificativ diminuat al C_3, comparativ cu nivelurile normale sau aproape normale ale altor componente [46]. Astfel, nivelul scăzut de properdină, C_4 sau C_5 înregistrat în celelalte tipuri de GNMP, în glomerulonefrita acută postinfecţioasă, precum şi în nefrita lupică, nu sunt prezente în BDD. Scăderea C_3 este produsă de activarea C_3 local de către convertaza căii alternative C_3bBb, care a fost stabilizată de

către FN a ansei de amplificare (NF_a) sau de anomalii funcţionale ale factorului H complementar care este verigă-cheie în reglarea căii alternative a complementului. Convertaza C_3-dependentă, C_3bBb, stabilizată de FN_a, are o durată de viaţă de 15 ori mai mare comparativ cu cel al convertazei native [17]. Factorul C_3 activat este rapid inactivat de factorii H şi I, apoi degenerat până la fragmentele C_3c şi C_3dg. Toţi aceşti trei produşi derivaţi pot fi găsiţi în circulaţie [18,47]. În concluzie, hipocomplementemia se datorează inhibării sintezei fracţiei C_3 care, la rândul ei, este atribuită unui feedback negativ, determinat de produsele de degradare a C_3 circulante [3].

GNMP de tipurile I şi III

Epidemiologie şi genetică

Incidenţa GNMP se estimează aproximativ 1-2 cazuri la 10^6 pacienţi pediatrici [2]. La nivel mondial, există o variaţie geografică considerabilă în frecvenţa GNMP. Conform studiilor efectuate în Statele Unite, GNMP de tipul I reprezintă aproximativ 1,5% din pacienţii pediatrici cu BCR în stadiul terminal ,în timp ce rapoartele din India şi Nigeria sugerează că GNMP este diagnosticată la 15% şi, respectiv, 52% din copiii cu sindrom nefrotic. Această variaţie mare în incidenţă se datorează probabil, GNMP secundare, şi nu formelor ei idiopatice. Cele mai multe studii demonstrează că forma cea mai comună de GNMP a fost cea de tip I. În studiile care diferenţiază GNMP de tipul I de cea de tipul III frecvenţa relativă a tipului III variază între 14 şi 37% [26,31].

De asemenea, pacienţii cu GNMP de tipurile I şi III au o rată similară a deficienţilor complementului moştenite. În cele din urmă, o serie de rapoarte menţionează formarea unor clustere familiale în cadrul GNMP tipul I. Formarea clusterelor familiale în GNMP tipul III este rară [16,38].

Patogenie GNMP de tipurile I şi III

Se presupune că GNMP idiopatică de tipul I se datorează complexelor imune circulante cu structura [IgG (anticorp) - antigen necunoscut - C_3], care se depozitează în spaţiul subendotelial glomerular, provocând un răspuns inflamator ce include proliferarea mezangială marcată. Dovezile pentru această ipoteză se bazează pe observaţia că afectarea renală imperceptibilă este prezentă în GNMP de tipul I secundară unor cauze infecţioase, oncogene şi antigenice [40]. În plus, modelul de activare a complementului se efectuază pe calea clasică la cel puţin 40% din pacienţi, favorizând prezenţa complexelor imune circulante. Această ipoteză a fost confirmată de asocierea GNMP de tipul

I cu virusul hepatitei C (HVC) [28]. Studiile recente au sugerat că nu expunerea cronică la antigen, ci mai degrabă dezvoltarea crioglobulinemiei persistente este factorul patogen critic [1].

Într-un studiu vast efectuat în Italia, care a inclus pacienţi cu HVC şi crioglobulinemie, GNMP cu leziuni de tipul I s-au depistat în mai mult de 80% [36]. O situaţie inversă a fost obţinută într-un un studiu efectuat în Franţa – dintre pacienţii cu infecţie cronică HVC, boală renală aveau doar cei cu niveluri detectabile de crioglobuline [4]. Cu toate acestea, nu există studii care ar putea identifica convingător rolul complexelor imune circulante la copiii şi adolescenţii cu tipul I de GNMP, iar infecţia HVC retrospectiv nu a fost găsită într-o cohortă mare de copii şi adolescenţi cu GNMP I idiopatică [34].

Patofiziologia GNMP de tipul III este mai puţin cunoscută. Nivelurile serice normale de C_4, precum şi absenţa C_4 în glomerule sugerează că formarea complexelor imune nu joacă un rol important în patogenie. West et al.[47] au raportat o asociere puternică între hipocomplementemie şi prezenţa depozitelor paramezangiale şi subendoteliale. În special depozitele subendoteliale nu au fost niciodată depistate la biopsia pacienţilor normocomplementemici. Acest lucru sugerează, ca FN_t pot juca un rol important în dezvoltarea şi continuitatea modificărilor ultrastructurale care definesc GNMP de tipul III [38].

Morfopatologie

Microscopia optică. În GNMP de tipul I, glomerulele au, de obicei, o creştere uniformă în celularitate, ca urmare a influxului de leucocite şi proliferării mezangiale. Proliferarea mezangială cauzează creşterea numărului de glomerule şi scăderea semnificativă a numărului de capilare cu lumen deschis. La impregnarea cu argint, pereţii capilarelor pot prezenta un contur dublu, numit „şine de tramvai". Acesta este rezultatul formării unei noi membrane bazale în situsurile de interpunere mezangială. Cu timpul, proliferarea mezangială poate fi înlocuită cu hialinizarea centrolobulară, conferind glomerulelor un aspect din ce în ce mai lobular.

În GNMP de tipul III, gradul de proliferare mezangială este, de obicei, mai mic decît în GNMP de tipul I, având adesea şi o distribuţie focală. Dimensiunile glomerulare sunt, de obicei, normale. Conturul dublu al pereţilor capilari se întâlneşte rareori, din cauza interpunerii mezangiale reduse. Prin microscopie optică aceste diferenţe nu pot distinge clar GNMP tipul I de cea de tipul III [12,25,27].

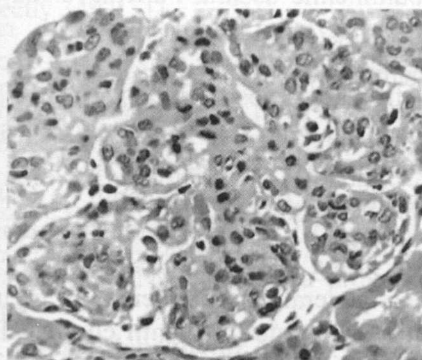
Microscopia imunofluorescentă face, de regulă, distincţia între

GNMP de tip I şi cea de tipul III. C_4 este, de obicei, prezent în GNMP de tipul I, iar depozitele colorate de C_3, C_4 şi IgG sunt localizate la periferia lobulilor glomerulari, aşa-numitul model „în franjuri".

În GNMP de tipul III, depunerea C_3 urmează, de obicei, modelul de ansă mezangială şi capilară. C_4 este depistat rareori, iar IgG este prezent în cantităţi mici în circa 50% din biopsii renale [12,25,27].

Studiile ultrastructurale sunt esenţiale în scopul distingerii GNMP de tipul I de cea de tipul III. În GNMP de tipul I coloraţia cu uranil de plumb demonstrează, de obicei, o MBG complet intactă, fără întreruperi sau stratificări. Se atestă şi o proliferare mezangială proeminentă, cu extindere cel puţin parţială în mezangiu, în jurul capilarelor glomerulare (zonele de interpunere), fapt care, combinat cu depozitele subendoteliale, provoacă îngustarea lumenului capilar.

În GNMP de tipul III, coloraţia cu uranil de plumb demonstrează, de obicei, o iregularitate şi îngroşare complexă a MBG. Cu toate acestea, tipul III de leziune se caracterizază prin aspectul fragmentat şi laminat discontinuu al MBG. S-a demonstrat că distribuţia depozitelor în această leziune variază în funcţie de nivelul C_3 la momentul biopsiei renale [12,25,27].



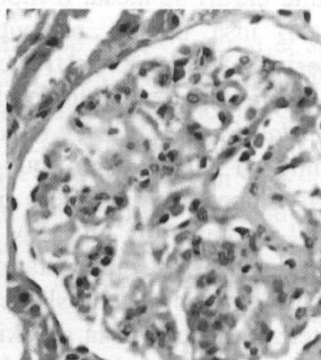


Figura 6.1. *Microscopie optică* a GNMP: *a* –glomerule mărite, hipercelularitate evidentă, aspect lobulat, mezangiu deosebit deproliferat; pereţii capilarelor sunt îngroşaţi şi lumenul capilarelor nu se determină din cauza proliferării mezangului; în multe segmente, neutrofile aranjate difuz; *b* – glomerule cu mai puţine celule şi o proliferare a mezangiului mai puţin marcată; în pofida îngroşării evidente a pereţilor capilarelor, se determină multiple capilare.

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a GNMP în general se încadrează în: sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau hematurie şi proteinurie asimptomatică descoperite întâmplător [22,25,27].

Microhematuria şi proteinuria asimptomatică

Aproximativ 50% dintre copiii cu GNMP sunt aparent sănătoşi, şi prezintă hematurie şi proteinurie izolată. Acest tablou clinic este cel mai frecvent la pacienţii cu GNMP de tipul III [27]. Funcţia renală şi albumina serică au, de obicei, un nivel normal.

Sindromul nefrotic. Edemul este semnul clinic dominant şi este prezent la aproximativ o treime din pacienţii cu GNMP de tipul I sau III. Aceşti pacienţi au, de obicei, proteinurie semnificativă însoţită de hematurie microscopică şi cilindri granulari. Concentraţiile serice de albumină şi IgG sunt scăzute şi aproximativ 70-80% vor avea un nivel scăzut al C_3. În absenţa unui tratament eficient, sindromul nefrotic se asociază cu un prognostic nefavorabil [23,45].

Sindromul nefritic acut. Hematuria masivă asociată cu sindromul nefritic acut, este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienţii cu GNMP. În multe cazuri se atestă o hipoalbuminemie uşoară. Funcţia renală este normală, însă uneori, pacienţii pot dezvolta glomerulonefrită rapid progresivă. De regulă, aceşti pacienţi au un nivel seric scăzut al C_3, făcând dificilă diferenţierea cu glomerulonefrita acută poststreptococică [2,45].

Manifestările clinice asociate: RFG este, de obicei, mai redusă la pacienţii cu GNMP de tipul I comparativ cu GNMP de tipul III. Hipertensiunea arterială are o frecvenţă mai mare la pacienţii cu GNMP de tipul I comparativ cu GNMP de tipul III. Encefalopatie hipertensivă rară în debut a fost observată atât în grupa celor trataţi, cât şi în a celor netrataţi. Fatigabilitatea, slăbiciunea generală şi pierderea în greutate caracterizează debutul la aproximativ 25% dintre pacienţii cu GNMP de tipul I, dar nu sunt observate la cei cu GNMP de tipul III. Un pacient, ocazional, în special cu GNMP tipul I, va avea anemie normocromă şi normocitară proporţională cu gradul de insuficienţă renală [2,45].

Examinări paraclinice

Modificări urinare

Proteinurie, cel mai frecvent de rang nefrotic >3,5g/24h

Hematurie dismorfă, ce caracterizează originea sa glomerulară

Modificări sanguine

Ureea,creatinina serică crescută

RFG scăzută
Hipoproteinemie
Dislipidemie
Anemie hipocromă

Modificări ale sistemului complementar
Valorile C_3 sunt scăzute în toate cele trei tipuri de GNMP
Scăderea C_1,C_2,C_4 în GNMP tipul I
Prezenţa C_4NeF (NFc) în GNMP tipul I
Prezenţa C_3NeF(NFa) în GNMP tipul II
Componentele căii terminale a complementului (C_3NeFt) sunt scăzute în GNMP tipul III [45].

Diagnostic pozitiv se stabileşte pe baza datelor clinice, paraclinice şi este confirmat prin biopsie renală.

Diagnostic diferenţial se efectuază cu formele secundare a GNMP.

Recurenţa bolii după transplantul renal

GNMP de tipul I adesea recidivează după transplantul renal [6]. Există date limitate privind recurenţa GNMP de tipul III, însă datele literaturii demonstrează că ratele de recurenţă în tipurile I şi III sunt similare – 36% şi respectiv 34% [31].

Evoluţia MPGN a fost descrisă detaliat de către Cameron et al.[13] care au comparat supravieţuirea pe termen lung a 69 copii şi adulţi cu GNMP de tipul I (probabil, şi de tipul III) cu supravieţuirea a 35 pacienţi cu BDD. Supravieţuirea a fost redusă, indiferent de tip. Pierderea funcţiei renale s-a atestat în modul următor: în 50% din cazuri – după 10 ani şi în 90% – după 20 ani de supraveghere. Rezultate similare au fost observate şi de către Habib et al. [23] ,Cameron et al.[13] care au remarcat faptul că în primii 10 ani de supraveghere GNMP tipul I a progresat mai lent la copii comparativ cu adulţii.

Boala depozitelor dense

Epidemiologie şi genetică

Boala depozitelor dense (BDD) (GNMP de tipul II) are cea mai mică frecvenţă dintre toate cele trei tipuri de GNMP – aproximativ 19-34% din cazuri la populaţia albă şi 5% la cea japoneză. BDD afectează bărbaţii şi femeile în egală măsură. Este în primul rând o boală a copiilor şi a adulţilor tineri care debutează la vârsta de aproximativ 10 ani [7,13]. La majoritatea pacienţilor nu există nici o dovadă pentru o bază genetică a bolii. La o subgrupă mică de pacienţi cu BDD au fost identificate mutaţii în regulatorul-cheie al complementului, factorul H, care rezultă în

activarea a C_3 ce nu se supune inhibării [29].

Patogenie GNMP de tipul II

Fiziopatologia BDD nu este, deocamdată, suficient studiată. Cu toate acestea, activarea excesivă a C_3 de către C_3 convertază, C_3bBb, este un factor crucial în patogenia BDD [14,30,35,49]. În majoritatea cazurilor, se asociază cu FN_a, - un autoanticorp IgG care se leagă de un neoantigen pe convertaza C_3, C_3bBb, făcându-l rezistent la inactivarea factorului H, fapt ce rezultă în activarea continuă a C_3. FN_a este prezent în debutul BDD în 55% din cazuri la adulţi şi în 80% la copii [44]. În timp ce sindromul hemolitic uremic (SHU) atipic a fost observat mai frecvent la persoanele cu factorul H redus sau disfuncţional, această asociere cu BDD a fost rar raportată [29,35]. Licht et al. au descris doi sibili cu BDD şi mutaţie a genei factorului H, ce rezultă din defectele funcţionale ale factorului H. Ambii sibili erau pozitivi la C_3NeF [29]. Studiile efectuate confirmă ipoteza că în patogenia BDD sunt necesari metaboliţii C_3, formaţi din liza proteolitică a C_3b în iC_3b, C_3dg, şi C_3c indusă de factorul I, care se depozitează în MBG. În prezent însă, nu este clar, dacă depunerea unor fragmente scindate ale C_3 din MBG este responsabilă de formarea depozitelor dense sau dacă depunerea depozitelor dense precede sedimentarea complementului [39,41,48].

Morfopatologie

Microscopia optică

În cele mai multe cazuri, se evidenţiază glomerule cu hipercelularitate uniformă, matrice mezangială sporită, iar numărul lumenelor capilarelor deschise este redus. În contrast cu GNMP tipul I, proliferarea rareori este suficient de mare pentru a spori dimensiunile glomerulare. Diagnosticul de BDD poate fi stabilit ocazional prin microscopie optică: membrana bazală apare îngroşată în situsurile depozitelor intramembranoase. Depozitele sunt situate de-a lungul MBG, capsulei Bowman şi membranei bazale tubulare [24,45].

Imunofluorescenţa rareori pune în evidenţă IgG, IgA, IgM şi C_4 în depozitele glomerulare, ceea ce arată că nu este activată calea clasică a complementului. Depozitele C_3 sunt abundente. Studii efectuate [12] au constatat că C3 este prezent de-a lungul marginilor, dar nu şi în partea centrală a depozitelor dense din MBG, conferind un aspect dublu liniar („şine de cale ferată"). De asemenea, au fost observate depozite de C_3 în mezangiu, care conturează structuri circulare ce reprezintă fragmente ale membranei bazale (inele mezangiale). „Şinele de cale ferată" sunt vizualizate cu markeri anti-C_3c şi anti-C_3d, ceea ce înseamnă că ele sunt

compuse din C_3b, iC_3b, şi C_3dg, în timp ce depozitele paramezangiale se evidenţiază numai cu anti-C_3c, ceea ce indică faptul că acestea sunt formate din C_3c depozitate de circulaţia sanguină [24,45].

Microscopia electronică evidenţiază cel mai bine depozitele patognomonice intramembranoase. Ele ocupă, de obicei, doar *lamina densa*, dar ocazional pot fi prezente şi în *lamina interna*. Depozitele pot fi dispuse discontinuu. Depozite similare pot fi găsite şi în capsula Bowman, în membranele bazale ale unor grupuri izolate de tubii renali [24,45].

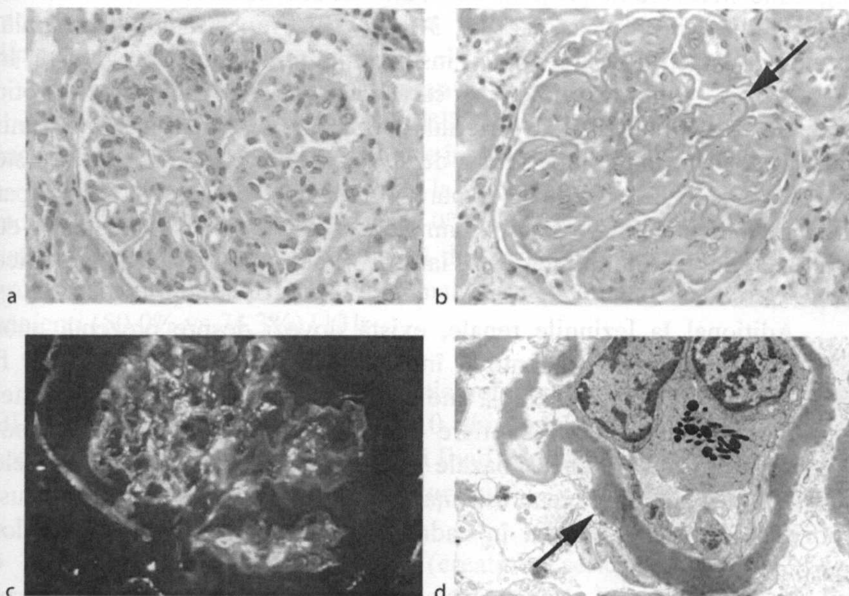


Figura 6.2. **Boala depozitelor dense:** a – *microscopie optică:* glomerule cu lobuli şi hipercelularitate evidentă a regiunilor mezangiale şi aglomerări de capilare îngroşate; b – membranele bazale ale aglomerărilor de capilare de multe ori au aspectul unei panglici colorate (săgeata); c – *microscopie imuno-fluorescentă:* la nivelul glomerulelor are loc depozitarea de C3 în mezangiu şi în ansele capilare; de obicei, imunoglobulinele lipsesc; d – *microscopie electronică:* la nivelul membranei bazale a anselor capilare are loc o transformare caracteristică depozitelor electrodense (săgeata), care pot varia de la intramembranos la transmembranos şi pot implica anse diferite pentru diferite grade.

Manifestările clinice

Simptomele şi semnele iniţiale ale bolii nu pot distinge BDD de GNMP tipul I sau III. O infecţie a căilor respiratorii superioare sau o imunizare poate precede debutul clinic la aproximativ jumătate din numărul pacienţilor, sugerând faptul că factorii biologici de stres pot iniţia injuria renală.

Hematuria microscopica şi proteinuria sunt frecvente. Sindromul nefrotic în debut este diagnosticat în 50% din cazuri şi se asociază cu un prognostic nefavorabil [10]. În 20% din cazuri, debutul se asociază cu hematurie macroscopică, iar în 30% – cu hipertensiune arterială. Ocazional, pacienţii se prezintă cu insuficienţă renală rapid progresivă. În multe cazuri, evoluţia clinică se caracterizează prin sindrom nefrotic persistent sau hipertensiune arterială severă [10,24]. În schimb, unii pacienţi pot prezenta o perioadă după debutul bolii când nefrita este „silenţioasă"; dereglările urinare dispar complet şi doar hipocomplementemia persistă. Semnele de nefrită pot să reapară, de regulă, după infecţiile intercurente, iar uneori aceste modificări patologice pot persista.

Adiţional la leziunile renale, există dovezi despre prezenţa unor leziuni complement-dependente şi în alte sisteme de organe, cum ar fi ochiul, splina şi ţesutul adipos, indicând la natura sistemică a acestei patologii. Depozite dense, similare cu cele depistate în MBG, se pot dezvolta şi în membranele bazale ale retinei, asemănătoare cu cele observate la adulţi în degenerescenţa maculară legată de vârstă. În plus, depozitele dense pot apărea în cadrul membranei bazale a capilarelor sinusoide lienale [24].

Lipodistrofia parţială (LDP) este caracterizată prin pierderi de ţesut adipos, în special pe faţă şi în jumătatea superioară a corpului. Ea se asociază cu FN_a, C_3 scazut, cu dezvoltarea ulterioară a BDD. Legătura patogenetică dintre FN_a şi LDP se bazează pe faptul că adipocitele produc componentele-cheie ale căii alternative a complementului, inclusiv factorii D, C_3 şi B. *In vitro*, serurile care conţin FN_a determină liza adipocitară asociată cu creşterea formării complexului complementar terminal. LDP ar putea fi prezentă cu mulţi ani înainte de manifestarea clinică a nefritei [32].

Tratamentul GNMP

Studii clinice randomizate privitor la tratamentul GNMP la copii şi adulţi sînt controversate şi neuniforme.

Eficacitatea regimurilor terapeutice în GNMP este analizată în baza ratei de supravieţuire atestată în studiile observaţionale retrospective, de

obicei necontrolate, cu un număr mic de pacienţi [19,42].

In cazul GNMP cu SN şi scăderea progresivă a funcţiei renale în calitate de terapie iniţială se recomandă administrarea ciclofosfamidei per os, sau MMF în asociere cu doze mici de steroizi peste o zi sau zilnic pe termen până la 6 luni [8].

Mai multe rapoarte recente sugerează că administrarea MMF ar putea fi utilă în tratamentul GNMP de tipul I. Studii limitate relatează despre administrarea tacrolimusului în SNSR [22,42].

Alte studii clinice controlate prospective de tratament nu au arătat niciun beneficiu pe termen lung în utilizarea agenţilor antiplachetari, dipiridamolului şi warfarinei [42].

Recurenţa bolii după transplantul renal

Rata recurenţei histologice a BDD cu apariţia depozitelor dense în cadrul MBG după transplant renal este înaltă, variind de la 50 la 100% .

Rapoartele publicate referitor la rejetul grefei la pacienţii cu BDD recurente variază foarte mult – de la 0% la 100%. Consecinţele pe termen lung ale recidivei bolii au relatat că după cinci ani viabilitatea grefei în grupa pacienţilor cu BDD a fost mai joasă comparativ cu cea a altor pacienţi (50,0% vs 74,3%) [13].

Evoluţia bolii

Copiii cu BDD au un prognostic nefavorabil, iar în 50% din cazuri, BDD progresează pe parcursul a 10 ani spre BCR în stadiu terminal, proteinuria şi hipertensiunea arterială fiind factori predictori negativi [13].

Factorii de prognostic nefavorabil

- sindromul nefrotic;
- reducerea funcţiei renale la debut (creatinina serică crescută);
- proliferarea extracapilară semilunară
- tipul II de boală
- hipertensiune arterială

CAPITOLUL VII
GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

Definiţie

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este o entitate clinico-patologică care se caracterizează printr-o pierdere rapidă a funcţiilor renale – de la câteva săptămâni până la câteva luni – cu afectarea extensivă a glomerulelor cu semiluni (cu implicarea a mai mult de 50% din glomerule).

Epidemiologie

Glomerulonefrita cu semilune este depistată în aproximativ 5% din biopsiile renale neselectate la copii [10]. Baza de date *Norh American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)* arată că glomerulonefrita cu semilune idiopatică constituie 1,8% la pacienţii cu transplant renal. Această cifră este subestimată, deoarece, în baza de date sunt incluse şi alte patologii, inclusiv glomerulonefrita membrano-proliferativă (2,7%), bolile sistemice imune (0,4%), granulomatoza Wegener (0,5%), glomerulonefrita cronică (3,4%), precum şi nefropatia Ig A, purpura Henoch Schönlein (2,5%), care s-ar putea prezenta ca glomerulonefrita rapid progresivă.

După datele majorităţii rapoartelor glomerulonefrita cu complexe imune este cel mai comun model de glomerulonefrită cu semilune, şi constituie, la copii, peste 75-80%. Glomerulonefrita cu semilune pauci-imună, în timp ce este comună la adulţi, la copii este rar întâlnită (în 15-20% din cazuri) [19,17].

Etiologia GNRP

- ***GNRP primitivă sau ideopatică***
- ***GNRP secundară***

GNRP în asociere cu boli infecţioase:

✓ glomerulonefrita acută poststreptococică;
✓ glomerulonefrita în endocardita infecţioasă;
✓ glomerulonefrita de şunt;
✓ glomerulonefrita în cazul purtătorilor HBsAg;
✓ glomerulonefrita indusă de paraziţi;
✓ glomerulonefrita după infecţii virale.

GNRP asociată cu bolile de sistem:

✓ lupus eritematos sistemic;
✓ purpura Henoch-Schönlein;
✓ crioglobulinemia;

✓ artrita reumatoidă juvenilă.

GNRP asociată cu medicamente:

✓ peniciline;

✓ hidralazine;

✓ hidrocarburi.

GNRP după transplant renal

GNRP în urma sindromului hemolitic uremic.

Clasificarea patogenică a GNRP [6].

Tipul 1. *GNRP asociată cu anticorpi anti- MBG*

- cu hemoragii pulmonare (sindromul Goodpasture);
- fără hemoragii pulmonare.

Tipul 2. *GNRP cu depunere de CI*

Tipul 3. *GNRP „pauci imună" asociată cu anticorpi circulanți către citoplasma neutrofilelor*

Tipul 4. *Combinare între tipul I și III*

Tipul 5. *Tipul III fără asociere cu anticorpi fața de citoplasma neutrofilului*

Patogenie

GNRP se caracterizează prin formarea de semilune, iar clinic se manifestă printr-o evoluție rapid progresivă. În producerea ei participă trei mecanisme:

- Anticorpi antimembrană bazală glomerulară
- Complexe imune circulante
- Anticorpi față de citoplasma polinuclearului neutrofil (ANCA)

Ca rezultat al acțiunii acestora la nivelul glomerulului, se produc leziuni ale membranei bazale glomerulare și capsulei Bowman [4].

Semilunele reprezintă structuri alcătuite din cel puțin două straturi de celule, cu/sau fără fibrină în cantitate variabilă. Ele sunt localizate pe partea internă a capsulei Bowman și obliterează spațiul urinar. Celulele din semilune derivă din:

- monocitele/macrofagele din sângele capilarului glomerular, care ajung în spațiul Bowman prin breșele din MBG;
- celulele interstițiului renal, care pătrund în spațiul Bowman prin rupturile capsulei Bowman;
- celulele epiteliale parietale care căptușesc capsula Bowman.

Celulele epiteliale predomină la început (semiluni celulare), când capsula Bowman este intactă. Dacă există rupturi ale capsulei Bowman, atunci macrofagele şi limfocitele T pot să predomine [1,17,22,27].

Tabelul 7.1.

Mediatorii solubili implicaţi în formarea semilunelor [27].

1. Din circulaţie:
Factorii de coagulare ai căii intrinseci din sângele circulant.
Anticorpii dirijaţi împotriva componentelor glomerulare:
- anticorpi anti-MBG;
- antigene circulante.
Componentele complementului: *C_3a, C_5a cu efecte chemotactice şi vasoactive, C_5b-9 sau complexul de atac al membranei cu efecte citotoxice.*
2. Din celulele glomerulare intrinseci şl celulele de infiltraţie:
radicali liberi de O_2 eliberaţi din celulele inflamatorii activate şi celulele glomerulare intrinseci, cu efecte vasoactive şi citotoxice;
metaboliţii acidului arahidonic prin calea ciclooxigenazei (prostaglandine şi tromboxan A_2) şi prin calea lipooxigenazei;
proteaze: metaloproteine (colagenaza şi elastaza), activatori ai plasminogenului (activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) şi activatorul plasminogenului de tip urokinază (u-PA));
inhibitori ai proteazelor: inhibitorul tisular al metaloproteinazei tip 1 ($TIMP_1$) şi factorul inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1);
modulatori ai creşterii celulare: factorul de creştere fibroblastic, factorul de transformare a creşterii β_1 (TGF-β);
factori de coagulare din calea extrinsecă (factorul tisular sau tromboplastina din monocite-macrofage şi din celulele glomerulare intrinseci);
agenţi vasoactivi generaţi local: angiotensina II, endotelina, factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF);
citokine: TNFα, IL-α

Studiile experimentale au demonstrat că evenimentele iniţiale care duc la apariţia semilunelor constau în depozitarea sau formarea complexelor imune în peretele capilar glomerular, care activează moleculele de adeziune intracelulară. Sunt activate monocitele şi leucocitele polimorfonuclearelor, care exprimă liganzi prin care se fixează pe peretele capilar. Aici, aceste celule eliberează enzime şi radicali liberi de O_2, care produc rupturi ale MBG. Fibrinogenul pătrunde în spaţiul urinar prin rupturile peretelui capilar. La suprafaţa celulei, monocitele activate exprimă

un factor procoagulant care produce polimerizarea fibrinei. Sinteza locală de hialuronat poate activa celulele T prin intermediul receptorului CD44 de pe suprafaţa lor. Celulele T activate eliberează IL-1, IL-2, TNFα şi TNFβ, care stimulează producţia de colagen şi inhibă activatorii plasminogenului, întârziind fibrinoliza locală. Fibrele de colagen se acumulează printre celule, iar semilunele celulare se transformă în semiluni fibrocelulare [3,5].

Apariţia fibrinogenului în spaţiul urinar şi polimerizarea sa în fibrină cu ajutorul sau fără intervenţia trombinei este crucială în producerea semilunelor şi în transformarea monocitelor [6,27].

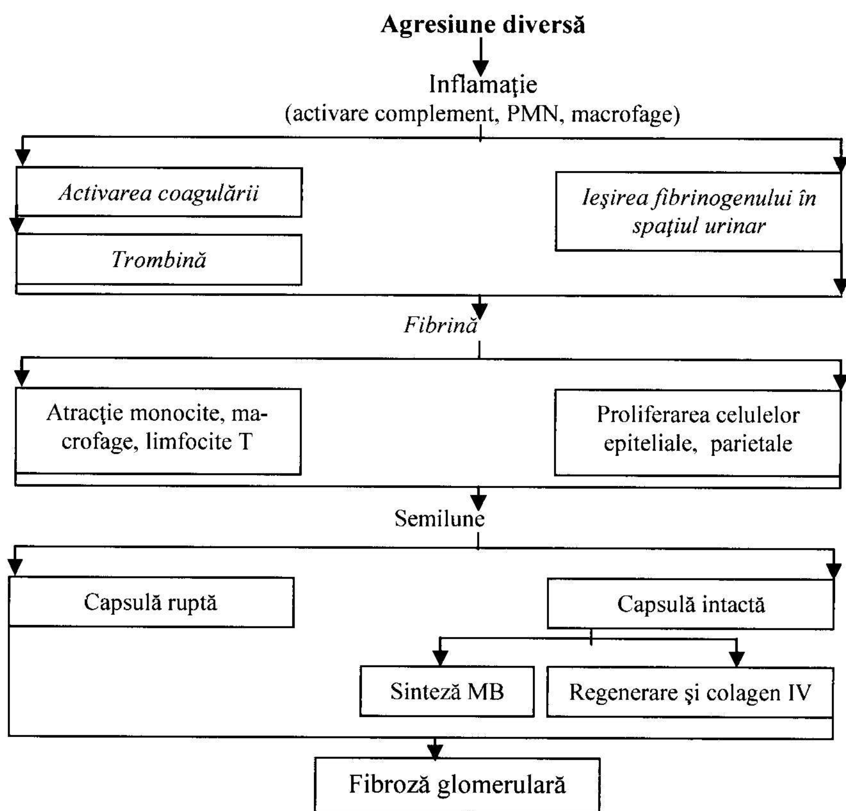


Figura 7.1. **Patogenia GNRP[27].**

Studii recente au demonstrat rolul important al trombinei în producerea proliferării extracapilare glomerulare în glomerulonefritele subacute. Astfel a fost identificat receptorul celular al trombinei, denumit *PAR-1* care este exprimat pe trombocite şi pe celulele endoteliale. Rezultatele experimentale sugerează că activarea PAR-1 de către trombină exercită un rol crucial în fiziopatologia leziunilor glomerulare extracapilare. Astfel, la nivelul rinichiului trombina exercită efecte proinflamatorii, chemotactice, procoagulante, antifibrinolitice şi mitogenice [6,25,27].

Proliferarea extracapilară masivă, cu formarea semilunelor, obstruează spaţiul urinar Bowman, comprimă glomerula şi reduce filtrarea glomerulară şi formarea urinei primare. Fibroza semilunelor face ca leziunile să fie ireversibile [6,27].

Morfopatologie

Microscopia optică. Spaţiul urinar atestă proliferări celulare importante, cu formarea de semilune epiteliale, formate din mai multe straturi de celule dispuse circumferenţial sau segmentar, care comprimă ghemul capilar. Iniţial, proliferarea constă din celule poligonale (semilune celulare), care, ulterior, dezvoltă o formă histocitară. În această etapă, sunt puse în evidenţă fibre de reticulină (semilune fibro-celulare), care, ulterior, pot umple întregul spaţiu Bowman.

În interstiţiu, există infiltrat inflamator limfocito-macrofagic. În cazurile cronice, apare fibroza interstiţială şi atrofia tubulară [27].

Imunofluorescenţa. Depozitele liniare de-a lungul MBG a capilarelor glomerulare, capsulei Bowman şi tubilor distali sunt caracteristice nefropatiilor cu Ac anti-MBG.

Semilunele sunt caracterizate, imunohistologic, prin prezenţa fibrinogenului şi fibrinei în spaţiile dintre celulele componente şi indică injuria severă a capilarelor glomerulare.

Elementul morfologic esenţial al GNRP îl constituie prezenţa semilunelor în peste 60% din glomerule. Semilunele evaluează în trei stadii:

1) semilune celulare formate din macrofage şi celule epiteliale parietale;

2) semilune fibro-celulare, când pe lângă celule apare fibroza;

3) semilune scleroase, fibroase, care apar atunci când în locul celulelor se dezvoltă ţesut fibros, iar macrofagele sunt în număr mic.

Al doilea element important este reprezentat de infiltratul inflamator interstiţial, constituit din macrofage, PMN şi limfocite T [27].

Microscopia electronică. Depozitele electronodense lipsesc la majoritatea bolnavilor cu GNRP de tipurile I şi III sau secundară vasculitelor sistemice. În GNRP de cauză infecţioasă sunt prezente depozite subepiteliale şi, uneori, subendoteliale. În alte forme secundare de GNRP, localizarea depozitelor imune variază, în funcţie de afectarea glomerulară de bază. Alte anomalii evidenţiate de microscopia electronică: discontinuitatea membranei bazale capilare, colapsul pereţilor capilari, zone de mezangioliză. [27].

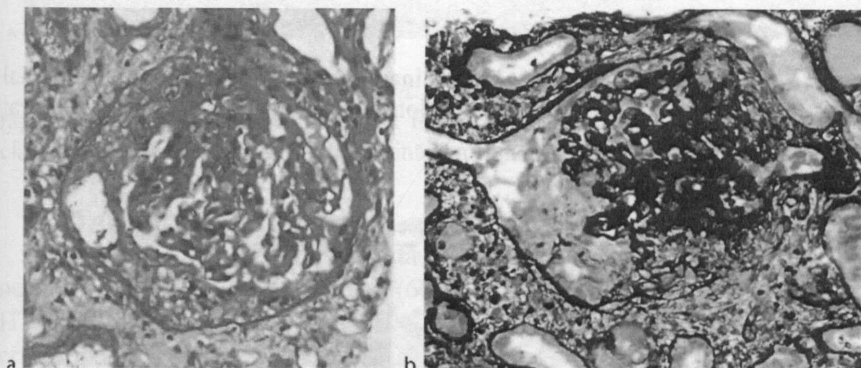


***Figura** 7.2.* *a*- semilună mare, celulară cu compresiunea ansei glomerulare; *b* - semilună celulară cu comprimarea ansei.

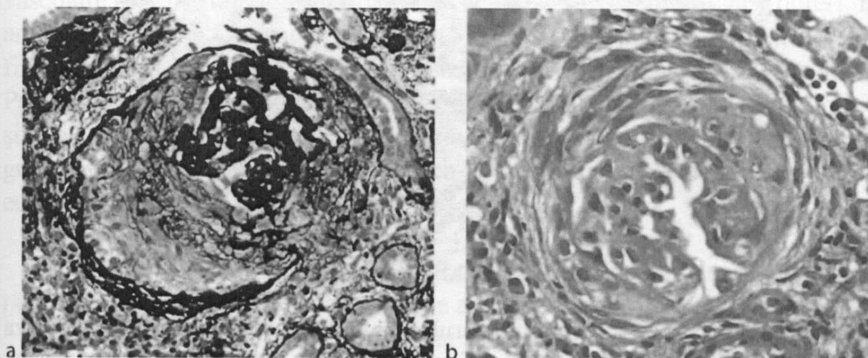


***Figura** 7.3.* *a* – semilună circumferenţială, fibrocelulară; *b* – semilună fibrocelulară cu scleroza ansei glomerulare şi depunere de fibrină.

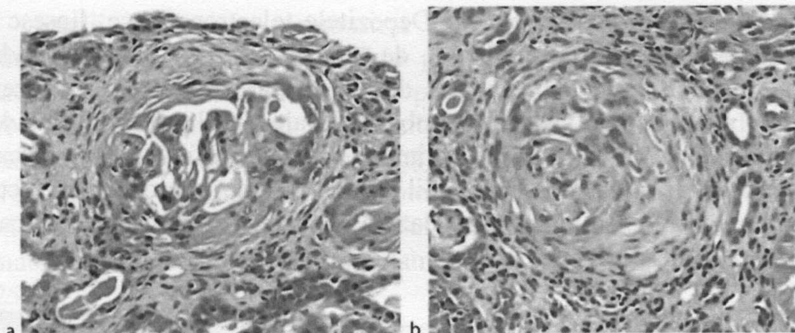


Figura 7.4. *a* – semilună predominant fibroasă într-o glomerulă parţial sclerozată; *b* – semilună fibroasă şi glomeruloscleroză (se observă infiltrat mononuclear periglomerular).

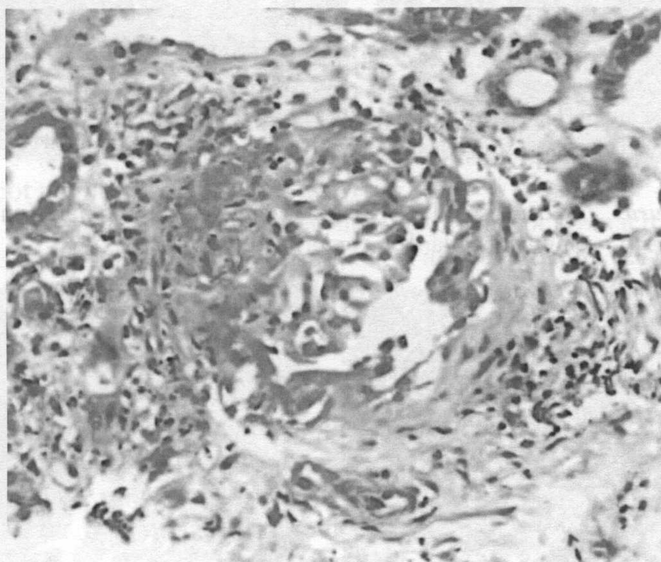


Figura 7.5. La nivelul glomerulei –semilună fibrocelulară cu necroza fibrinoidă a unei părţi din ansa glomerulară (se observă ruptura capsulei Bowman).

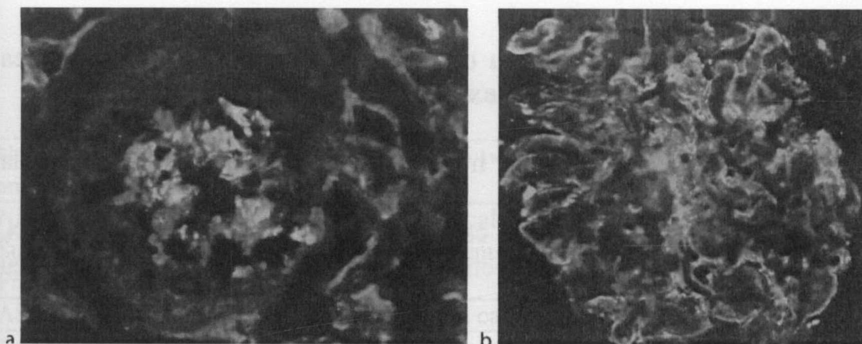


Figura 7.6. Imunofluorescenţă. a - depozite de IgM în glomerulonefrita rapidprogresivă, secundară, unei GN imune rapid progresive; *b* – nefrită lupică clasaIV; în peretele capilar se determină semilună şi depunere granulară de IgG.

Tabloul clinic

Pacienţii cu GNRP prezintă simptome determinate de sindromul nefritic : hematuria macroscopică (60-90% din cazuri), oliguria (60-100%), HTA (60-80%) şi edemele (60-80%) [17,25]. Boala se poate complica cu crize hipertensive, edem pulmonar şi insuficienţă cardiacă. Ocazional, GNRP are debut insidios, cu simptoamele iniţiale (oboseala şi edemul). Sindromul nefrotic se întâlneşte rareori şi poate fi observat la pacienţii cu IR moderată. Acuzele sistemice implică aparatul respirator (tuse, sinuzite), pielea (erupţii vasculare pe membrele inferioare), sistemul osos şi muscular (dureri în articulaţii) şi/sau sistemul nervos (convulsii, modificări senzitive), acestea fiind comune la pacienţii cu GNRP "pauci-imună" şi cu/sau ANCA pozitivă. Pacienţii cu maladii asociate cu anticorpi anti-MBG pot prezenta hemoptizis şi mai rar hemoragii pulmonare. Complicaţii similare pot fi depistate în granulomatoza Wegener, LES, Henoch-Schonlein purpura şi GN severă cu edem pulmonar [10,17,25,27].

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial a GNRP trebue să includă evaluarea în primul rând a cauzelor secundare şi altor forme a glomerulonefritei primare.

Alte maladiil cu care e necesar de a se efectua un diagnostic diferenţial:

- amiloidoza
- sindromul antifosfolipidic
- hipertensiunea malignă
- poliarterita nodoasă

Investigaţii paraclinice

Explorările paraclinice au o mare importanţă majoră în stabilirea diagnosticului şi sunt grupate în explorări ale urinei şi ale sângelui.

Explorările urinei

- oligoanuria (sub 500 ml/24 h) care, în câteva zile, ajunge până la anurie;
- proteinuria – constantă şi în cantitate mică, datorită oliguriei; uneori, depăşeşte 3,5 g/24 h, este neselectivă asociată cu IgG, IgA şi, mai ales, cu produşi de degradare a fibrinei;
- ureea urinară – scăzută;
- natriuria – redusă;
- hematuria – constantă, cu hematii dismorfe, iniţial microscopică;

Sedimentul urinar relevă cilindri eritrocitari, granuloşi şi chiar leucocitari [27].

Explorările sângelui

Ureea, acidul uric şi creatinina serică sunt crescute; apare acidoza metabolică şi hiperpotasemia. Albumina serică este scăzută, creşte nivelul $\alpha2$- şi gamaglobulinelor, iar al β-globulinelor este normal; apar PDF în sânge, creşte IgG, IgA, iar IgM este normală. Complementul seric are un nivel normal în 90% din cazuri. În sânge apar crioglobuline IgM, IgG sau mixte. În 30% din cazuri apar Ac anti-MBG, CIC şi ANCA. Titrul ASLO este normal. Datele serologice sunt extrem de utile în stabilirea diagnosticului diferenţial al GNRP.

În analiza generală a săngelui se atestă anemie, leucocitoză şi trombocitoză [25,27].

Investigaţiile imagistice renale pun în evidenţă rinichi de dimensiuni crescute sau normale, deseori se observă ştergerea diferenţierii cortico-medulare.

Tabelul 7.2.

Evaluarea paraclinică a pacienţilor cu GNRP

Hemoleucograma completă; frotiul sângelui periferic pentru determinarea tipului anemiei; numărul reticulocitelor
Nivelul seric de uree, creatinină, electroliţi, calciu, fosfaţi
Sumarul urinei (proteinuria); microscopia pentru eritrocite, leucocite şi cilindri
Fracţiile complementului (C_3, C_4, CH_{50})
ASLO, Ac-antinucleari, Ac anti-ADN dublu catenar
Ac anti-citoplasmatici nucleari (anti-proteinaza 3, anti-mieloperoxidaza)
Ac anti-MBG (IgG)
Nivelul seric al crioglobulinei, markerilor hepatici
Radiografie, CT a cutiei toracice, sinusurilor (în cazul sindromului Goodpasture, granulomatozei Wegener), ultrasonografia rinichilor
Biopsie renală (microscopie optică, imunofluorescenţă, microscopie electronică)

Serologia

Investigaţiile serologice sunt necesare pentru determinarea cauzei bolii şi monitorizarea activităţii ei. Niveluri scăzute ale fracţiei complementului seric total (CH_{50}) şi fracţiei 3 a complementului (C_3) sunt determinate în GN postinfecţioasă, LES, GN membranoproliferativă şi sunt invers proporţionale cu activitatea bolii. Titrele pozitive ale antistreptolizinei-O şi anti-dezoxiribonucleazei B sugerează o infecţie streptococică în ultimele 3 luni. Pacienţii cu LES prezintă anticorpi antinucleari şi anti-ADN dublu catenari [11,27].

Nivelul ANCA crescut sugerează o vasculită în dezvoltare, şi sunt crescute la pacienţii cu GN progresivă pauci-imună. În majoritatea cazurilor, titrul ANCA posedă specificitate pentru mieloperoxidază şi proteinaza 3. Afectarea renală în cadrul vasculitei şi GN pauci-imună indusă medicamentos sunt asociate cu ANCA specifică pentru mieloperoxidază, care, prin imunofluorescenţă, prezintă infiltrate perinucleare. Totodată, titrul ANCA este determinat la 20-30% dintre pacienţii cu GN anti-MBG şi ocazional în GN rapid progresivă idiopatică, maladiile inflamatorii intestinale, maladiile cronice hepatice, artrita reumatoidă şi LES[4,11,24,27].

Titrul ANCA este folosit nu doar cu scop de diagnosticare, ci şi în monitorizarea activităţii vasculitelor sistemice. Riscul recăderii este mic la pacienţii cu titrul ANCA persistent negativ. Pe de altă parte, reapariţia sau persistenţa titrului ANCA pozitiv la pacienţii în remisiune poate fi asociată cu recidiva bolii pentru vasculitele ANCA dependente [5,24,27].

Titrele înalte ale anticorpilor IgG, anti-MBG, demonstrate prin imunofluorescență sau ELISA, sunt determinate în nefrita anti-MBG sau în sindromul Goodpasture şi corelate cu activitatea bolii [27].

Tabelul 7.3.

Teste de serologie pentru diagnosticarea GNRP [27].

Anticorpi anti-MBG		Sindromul Goodpasture
Ac anti-ADN, anti-Sm		LES
Crioglobuline		Crioglobulinemie
C_3NeF		GNMP tip II
ASLO		GN poststreptococică
Complement	$C_4\downarrow$, C_3 normal	Crioglobulinemie
	$C_4\downarrow$, $C_3\downarrow$	LES
	$C_3\downarrow$, C_4 normal	GNMP
	C_3, C_4 normal	GN postinfecţioasă
		GNMP tip I
Imunoglobuline	↑IgG, IgM	LES, vasculite, GN infecţioase
	↑IgE	Sindromul Churg-Strauss
	↑IgA	Nefropatia cu IgA
		Purpura Henoch-Schonlein
Răspunsul proteinelor de fază acută	PCR↑ + VSH↑	Vasculite
	PCR normală + VSH↑	LES
Scăderea albuminemiei		Vasculite
Hematologie	Neutrofilie, trombocitoză	Vasculite
	Eozinofilie	Sindromul Churg- Strauss
	Leucopenie, trombopenie	LES
	Anemie severă	Sindromul Goodpasture
	Hemoculturi pozitive	Endocardită, infecţia şuntului cerebral

Diagnosticul pozitiv se stabileşte în baza datelor clinice, paraclinice, PBR care evidenţiază semiluni în peste 60% din glomerule, furnizează date despre tipul de GNRP şi oferă indici de prognostic şi tratament.

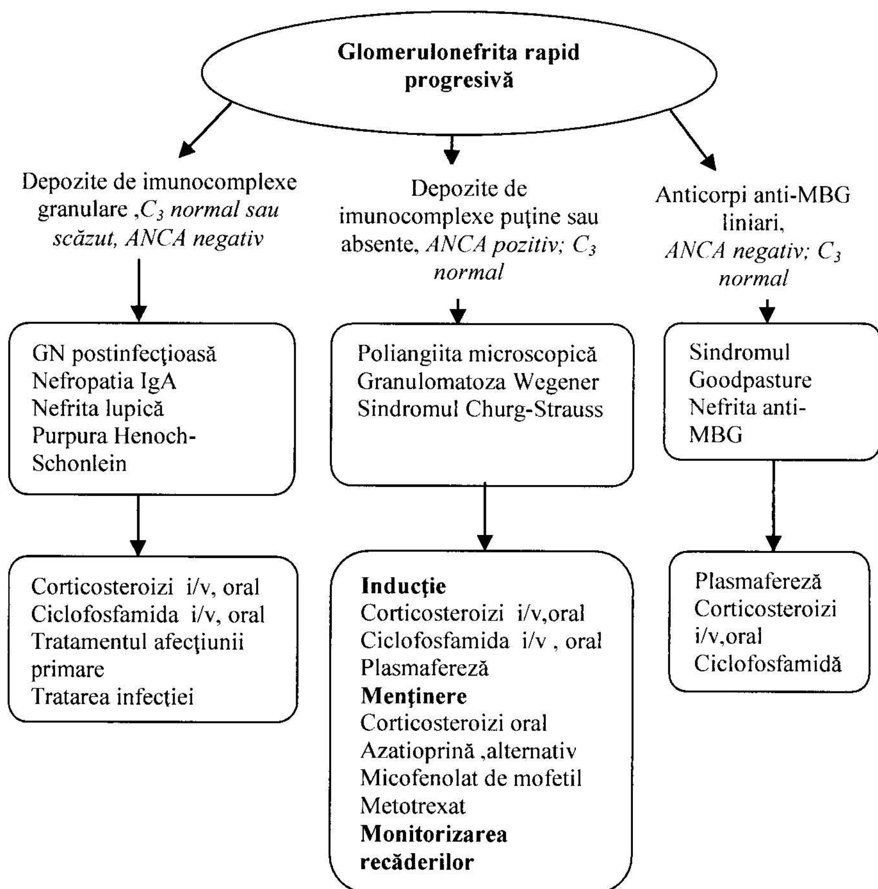


Figura** 7.7.Criterii de diagnostic şi principii de tratament în glomerulonefrita rapid progresivă.**

Tratament

Tratamentul specific al GNRP cuprinde două faze: *inducerea* remisiunii şi *menţinerea* ei. Scopul primei faze este de a controla inflamaţia şi răspunsul imun asociat acesteia. Remisiunea fiind indusă, prin faza de menţinere, se încearcă de a preveni injuria renală ulterioară şi recăderile clinice. În tabelul 7.4 sunt prezentate modalităţile de tratament al GNRP [19,26].

Tabelul 7.4.

Tratamentul glomerulonefritei rapid progresive

Faza de inducere (3-6 luni)	*Faza de menţinere* (2-5 ani)
Metilprednisolon: 15-20 mg/kg (maximum 1g), i/v, zilnic, 3-6 doze	Azatioprină: 1,5-2 mg/kg/24h– 12-18 luni
Prednisolon: 1,5-2 mg/kg/24h p/o timp de 4 săptămâni, diminuare cu 0,5 mg/kg zilnic, 3 luni; 0,5-1 mg/kg/48h – 3 luni	Prednisolon: 0,5-1,0 mg/kg, în zile alternante; diminuare tardivă
*Ciclofosfamida: 500-750 mg/m^2, i/v, fiecare 3-4 săptămâni, 6 pulsuri	Micophenolat de mofetil (1000-1200 mg/m^2/24h, în caz dacă activitatea maladiei nu este controlată.
**Plasmafereză (volum dublu) în zile alternante, 2 săptămâni	
Agenţi medicamentoşi în maladia refractară	
Imunoglobulină (intravenos), anticorpi α-TNF (infliximab), anti-CD20 (rituximab)	

**Doza de ciclofosfamidă se măreşte până la 750 mg/m2 în absenţa leucopeniei. Reducerea dozei este necesară la pacienţii cu manifestări de alterare a funcţiei renale. Alternativ, medicamentul este administrat per os cu o doză de 2 mg/kg/24h, timp de 12 săptămâni.*

***Plasmafereza trebuie să fie iniţiată precoce, în special la pacienţii dependenţi de dializă la momentul investigaţiei sau în cazul în care biopsia renală indică modificări histologice severe (>50% semilune). În mod particular, plasmafereza este necesară în nefrita anti-MBG şi ANCA vasculite. Poate fi luată în consideraţie la pacienţii cu GN prin complexe imune cu răspuns renal nesatisfăcător după puls-terapia cu corticosteroizi.*

Inducerea

Iniţial, este administrată terapia cu doze înalte de corticosteroizi. Tratamentul include pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon (15-20 mg/kg, maximum 1g/zi) pentru 3-6 zile, urmată de doze mari de prednisolon, per os (1,5-2 mg/kg/24h) pentru 4 săptămâni, cu diminuarea dozei până la 0,5 mg/kg/zi timp de 3 luni şi prednisolon peste o zi, timp de 6-12 luni [16].

În opinia mai multor autori ciclofosfamida este o parte importantă din regimul de inducere potrivit, în funcţie de maladia de bază, deşi se discută avantajul administrării per os versus admnistrarea intravenoasă [8,12].

Ciclofosfamida se administrează în doza de 2 mg/kg/24 h per os, iar intravenos – începând cu 500 mg/m^2, cu creşterea ei la fiecare 3-4 săptămâni până la doza maximă de 750 mg/m^2. Doza se ajustează în funcţie de numărul leucocitelor, astfel încât după 2 săptămâni de tratament nivelul leucocitelor în sânge să constitue $3000\text{-}4000 \times 10^9$.

Pacienţii sunt transferaţi la etapa de menţinere a tratamentului odată cu obţinerea remisiunii clinice după 3 luni de tratament cu ciclofosfamidă per os şi la 3-6 luni de administare intravenoasă a medicamentelor [12,26].

Plasmafereza

Plasmafereza a fost utilizată în tratamentul GN progresive, având un succes variabil. Mecanismul de acţiune nu este complect elucidat, dar se consideră că în timpul plasmaferezei se înlătură autoanticorpii patogeni, factorii de coagulare şi citokinele [16].

Etapa de menţinere

Cerinţele faţă de terapia de menţinere în GN progresivă depind de maladia de bază. Majoritatea pacienţilor cu maladii ANCA asociate necesită menţinerea remisiei pe termen lung cu imunosupresoare, din cauza riscului de recădere. Tratamentul cu ciclofosfamidă a fost utilizat la adulţi, însă presupune un risc înalt şi de aceea nu se aplică la copii. Azatioprina nu este recomandată în faza de inducere, dar se utilizează în etapa de menţinere a terapiei [12,26].

Studiul CYCAZAREM a comparat etapa de trecere de la ciclofosfamidă la azatioprină (3 vs 12 luni) [14]. Astfel la pacienţii în remisiune, trecerea de la ciclofosfamidă peste 3 luni şi substituirea ei cu azatioprină nu a crescut rata recăderilor, funcţia renală şi rata de supravieţuire a pacienţilor au fost aceleaşi în ambele două loturi.

Durata etapei de menţinere a tratamentului este discutabilă, iar majoritatea pacienţilor cu GN progresivă pauci-imună, sunt trataţi timp de doi sau mai mulţi ani. Perioada de menţinere este mai îndelungată pentru pacienţii cu granulomatoza Wegener [26].

Tratamentul de suport

Imunosupresia intensivă este asociată cu un risc crescut de infecţii. Pe parcursul perioadei de inducere, e necesară administrarea antibioticelor, cu scop profilactic, în special faţă de *Pneumocystis carinii* şi *Candida*. În zonele cu prevalenţă înaltă, este necesar screeningul pacienţilor la tuberculoză.

Pacienţii trataţi cu corticosteroizi pe termen lung necesită suplementarea dietei cu calciu. Este necesar de a administra mesna

pacienţilor care se tratează cu ciclofosfamidă (intravenos), cu scopul de a fi protejaţi faţă de toxicitatea uroteliaIă [25,26].

Tratamentul specific

GN progresivă prin complexe imune

Tratamentul GN progresive prin complexe imune, în mare măsură, depinde de maladia de bază.

GN rapid progresivă postinfecţioasă

GN poststreptococică ce se manifestă prin modificări progresive se întâlneşte rareori, iar avantajul tratamentului intensiv cu imunosupresoare este neelucidat, din moment ce majoritatea pacienţilor îşi revin spontan. Cu toate acestea, tratamentul cu imunosupresoare ,corticosteroizi şi agenţi alchilanţi a fost utilizat la pacienţii cu insuficienţă renală şi extinderea de semilune [23]. În pofida lipsei datelor demonstrative, pacienţii cu GN rapid progresivă postinfecţioasă şi semilune cu alterarea a >50% din glomerule, necesită a fi trataţi cu 3-6 pulsterapii intravenos cu metilprednisolon urmat de diminuarea dozei pentru steroizi administrat per os. Unii autori recomandă adiţional în regimurile terapeutice ciclofosfamida [23].

GN progresivă pauci-imună

Faza de inducere cuprinde tratamentul intravenos cu metilprednisolon (zilnic, 3-6 zile), urmat de prednisolon per os sau ciclofosfamidă per os administrat timp de 3 luni sau intravenos la fiecare 3-4 săptămâni pe parcurs de 6 luni. Administrarea intensivă timp de 2 săptămâni este recomandată copiilor dependenţi de dializă, celor cu hemoragie pulmonară cât şi celor care nu răspund adecvat la faza de inducere a tratamentului [14].

Aproximativ 1/3 din pacienţii cu GN progresivă pauciimună fac una sau mai multe recăderi.

GN progresivă anti-MBG

În cazurile cu nefrită anti-MBG este necesară instituirea promptă a plasmaferezei. Schimbul unui volum dublu este realizat zilnic, apoi peste o zi, până când anticorpii anti-MBG nu mai sunt detectaţi (de obicei, 2-3 săptămâni) [17,18,21]. Totodată, pacienţii sunt trataţi cu metilprednisolon (intravenos), urmat de doze mari de prednisolon, doza fiind redusă timp de câteva luni. Co-administrarea ciclofosfamidei (2mg/kg, zilnic, timp de 3 luni) este eficientă în suplinirea ulterioară a producerii anticorpilor.

Întrucât maladia anti-MBG nu se manifestă prin recăderi clinice, prelungirea etapei de menţinere nu este necesară, iar tratamentul cu

steroizi reduce doza pe parcursul următoarelor 6-9 luni. Tratamentul precoce al pacienţilor asigură un prognostic favorabil.

Unii pacienţi cu nefrită anti-MBG manifestă ANCA pozitivi, cel mai frecvent p-ANCA. Managementul clinic al acestora este similar cu cel al pacienţilor cu nefrită anti-MBG clasică. În vederea riscului înalt de recăderi, aceşti pacienţi necesită un curs mai îndelungat al terapiei de menţinere cu imunosupresoare (ca şi în cazul GN progresive pauci-imune) [2,12,15,21].

Agenţi medicamentoşi noi

Mai multe studii au evaluat eficacitatea imunoglobulinei intravenoase la pacienţii cu vasculită sistemică ANCA pozitivă şi GN rapid progresivă, cu menţinerea beneficiilor până la 3 luni [13]. Studiul EUVAS NORAM a comparat eficacitatea administrării per os a metotrexatului şi ciclofosfamidei la pacienţii adulţi cu vasculite sistemice şi alterare renală moderată. Inducerea remisiunii a fost similară în ambele loturi peste 6 luni, (90% vs 94% respectiv) însă recăderile au fost mult mai frecvente în cazul pacienţilor trataţi cu metotrexat [7,8]. Efectele adverse ale metotrexatului nu recomandată utilizarea lui la pacienţii cu disfuncţie renală moderată şi severă.

Rituximabul – anticorp monoclonal direcţionat împotriva antigenului CD20 al limfocitelor B; este utilizat cu succes în tratamentul nefritei lupice rezistente şi al granulomatozei Wegener refractare [20]. Rolul altor medicamente în tratamentul GNRP (metotrexat, azatioprină şi ciclosporină), precum şi alte modalităţi de tratament (plasmafereză, gama globuline polivalente în doze mari intravenos) sunt controversate [3,26].

Evoluţia bolii este determinată de severitatea afectării renale la momentul debutului, promptitudinea intervenţiei, examenul histologic şi maladia de bază.

Prognosticul

Prognosticul GNRP este rezervat,datorită deteriorării funcţiei renale până la instalarea stadiului terminal al BCR pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni. Din punct de vedere histologic extinderea semilunilor fibrozante,este asociată cu o supraveţuire renală redusă. Gradul implicării renale este un factor important de prognostic. Creatinina serică >6mg/dl este asociată cu un grad rezervat al funcţiei renale la pacienţii cu maladii anti-MBG. Prognosticul GNRP depinde de varianta histomorfologică [9,21].

Factori de prognostic negativ- semilune care afectează mai mult de 80% din glomeruli, prezenţa de semilune fibrozate, alterarea funcţională la debut, oliguria.

Complicaţii

- Insuficienţă respiratorie acută
- Leziune renală acută
- Edem pulmonar acut
- Complicaţii ale terapiei cu steroizi, imunosupresoare.

CAPITOLUL VIII
NEFROPATIA GLOMERULARĂ CU DEPOZITE DE IgA

Definiţie

Nefropatia glomerulară cu depozite de IgA (NG IgA) reprezintă o patologie glomerulară, caracterizată prin prezenţa depozitelor mezangiale de imunoglobuline, majoritatea fiind din clasa IgA.

Glomerulonefritele cu depozite mezangiale au fost observate mai întâi la microscopul electronic, în 1964, de către Galle şi Berger, apoi, în 1967, cu ajutorul imunofluorescenţei, Berger descoperă depozite ce conţin IgA, denumind afecţiunea *glomerulonefrită cu depozite de IgA* [2]. Astăzi, această afecţiune este recunoscută ca o entitate clinico-patologică distinctă, cea mai frecventă glomerulopatie primară la nivel mondial. Iniţial era considerată o patologie benignă, însă monitorizarea în dinamică a pacienţilor a arătat că în 20 – 50% din cazuri ea progresează spre BCR terminală. De asemenea, rămâne incert prognosticul favorabil al nefropatiei IgA în populaţia pediatrică [51].

Epidemiologie

Nefropatia glomerulară cu IgA se întâlneşte pe tot globul, prevalenţa ei variind larg de la ţară la ţară. În ţările din bazinul Pacificului (Japonia, Singapore, Australia, Noua Zeelandă), NG IgA reprezintă jumătate din cazurile de glomerulonefrite primare. În ţările europene, aceasta reprezintă 20 – 30% din toate glomerulonefritele primare, pe când în America de Nord doar 2 – 10%. Această diferenţă evidentă se datorează, probabil, structurii rasiale diferite a acestor zone sau indicaţiilor diferite pentru efectuarea biopsiei renale [51]. Factorii genetici, de mediu, şi zona geografică au un rol important în diferenţa prevalenţei. O prevalenţă mai joasă la negroizi, în comparaţie cu rasa albă, a fost raportată în SUA [40]. În acelaşi timp, în Australia, o ţară heterogenă datorită numărului mare de emigranţi din ţările lumii a treia, toate grupurile rasiale sunt afectate în egală măsură.

NG IgA predomină la sexul masculin. Este comună la copiii cu microhematurie (până la 35%) sau hematurie asociată cu proteinurie nonnefrotică.

Etiologia şi clasificarea nefropatiei cu IgA

Nefropatii cu IgA primitive:

- glomerulonefrita cu IgA idiopatică izolată (boala Berger);
- boala sistemică (purpura Henoch-Schönlein).

Nefropatii cu IgA secundare:

Afecţiuni ale ficatului:

- hepatopatia cronică cu distorsiunea anatomică a sistemului biliar;
- şuntul porto-sistemic.

Afecţiuni ale tractului gastrointestinal:

- boala celiacă;
- boala Crohn.

Afecţiuni ale aparatului respirator:

- bronşiolita obstructivă cronică;
- pneumopatia interstiţială idiopatică;
- sarcoidoza.

Afecţiuni ale pielii:

- dermatita herpetiformă;
- psoriazisul.

Boli parazitare

Afecţiuni divese:

- sindromul Sjögren;
- LES;
- crioglobulinemia;
- sindromul Alport.

Etiopatogenie

Din punct de vedere etiopatogenic, sunt descrise două tipuri de GN cu depozite mezangiale de IgA:

- ***primitive;***
- ***secundare.***

În prezent, se consideră că 50% din GN cu depozite mezangiale de IgA sunt idiopatice şi 50% sunt secundare altor boli.

Patogenia bolii implică factori imunologici şi nonimunologici. Factorii imunologici sunt reprezentaţi de CIC şi mecanismele imunităţii celulare [32].

1. Factorii imunologici

Rolul complexelor imune

O primă ipoteză emisă a fost *depunerea CIC la nivelul mezangiului glomerular.*

Prezenţa acestor depozite la nivelul mezangiului glomerular este neclară, fapt dovedit prin dificultatea reproducerii bolii la animal.

Pentru a înţelege corect patogenia acestei boli, e necesar de a cunoaşte cele două elemente implicate în boală, şi anume: *mezangiul glomerular* şi

imunoglobulinele A.
Mezangiul glomerular este reprezentat de ţesutul intercapilar glomerular. El este alcătuit din două elemente importante: matricea şi celulele. Matricea mezangială este situată între celulele mezangiale, are un aspect amorf, fibrilar şi este alcătuită dintr-o substanţă fundamentală omogenă, care conţine fibre fine şi material membranos. Structura chimică se aseamănă cu cea a MBG. În rinichiul normal, cantitate de matrice este redusă [48].
Celulele mezangiale au aspect stelat, origine embriologică mezangială. Ele îndeplinesc câteva funcţii:

- endocitoza: eliminarea unor substanţe rezultate din filtrare şi îndepărtarea complecşilor imuni (CI);
- hemodinamica glomerulară: împiedică expansiunea capilarelor glomerulare;
- imunologică:

– fixează agenţii infecţioşi sau macromoleculele pe care le fagocitează;
– dezvoltă receptori Fc şi C_3, care permit fixarea imunoglobulinelor şi a complementului;

- produc matricea extracelulară glomerulară;
- acţiune proinflamatorie:

– proliferare celulară;
– secreţia de substanţe (factori de creştere, citokine, factori ai coagulării) [39,48,51].

Geneza depozitelor mezangiale de Ig A

Din punct de vedere biochimic, există două tipuri de IgA: serică şi secretorie.

IgA serică reprezintă 15-20% din totalul Ig serice;ea are două forme: monomerică şi polimerică.

IgA monomerică reprezintă 90% din IgA serică, fiind produsă de limfocitele circulante şi celulele plasmatice din splină şi măduva osoasă. IgA polimerică e produsă de limfocite şi celulele plasmatice în tractul gastrointestinal şi în aparatul respirator, fiind sintetizată sub formă de monomer, în lumen este secretată sub formă de dimer care este protejat de acţiunea enzimelor proteolitice prin legătură necovalentă specifică [39,48].

IgA serică are 2 subclase: IgA1 şi IgA2. Aproximativ 90% din IgA serică este reprezentată de IgA1 din măduva osoasă, pe când IgA2 este prezentă preponderent la nivelul mucoasei tractului gastrointestinal şi

aparatul respirator. Principală trăsătură caracteristică a preparatelor bioptice este prezenţa depozitelor de IgA la nivelul mezangiului glomerular. Majoritatea cercetătorilor au indicat faptul că subclasa predominantă este IgA1 forma polimerică [9]. Debutul NG IgA deseori este asociat cu infecţia căilor respiratorii superioare, prin urmare sa demonstrat că nefropatia rezultă din hiperactivarea sistemului imunitar al mucoasei. O serie de studii au sugerat rolul patogenetic al complementului activat pe cale alternativă. Această ipoteza este susţinută de faptul că paralel cu IgA se depistează C_3 şi properdina, în absenţa C1q şi C_4. În NG IgA, C_3 este depozitat la nivel renal, fiind produs tot de celulele mezangiale [48,51].

IgA secretorie – prezentă la nivelul secreţiilor mucoase; este dimerică, fiind numită *IgAs* (de tip secretor).

În nefropatia glomerulară cu IgA sunt implicate Ig de tip seric şi nu secretor.

Mecanismul depozitării IgA la nivelul mezangiului nu este complet elucidat. Se ştie că nu este o secreţie locală, ci IgA sunt secretate la distanţă, iar apoi – depuse sau captate de mezangiu.

Fixarea IgA în mezangiu poate fi explicată prin câteva mecanisme:

- producerea insuficientă a IgA la nivel de mucoasă drept răspuns la stimulul antigenic duce la producerea crescută a IgA1 polimerice la nivelul măduvei osoase, fapt ce provoacă creşterea nivelului seric al IgA;
- galactozilarea deficitară a IgA1 poate micşora clearance-ul hepatic al acesteia şi stimula ataşarea complexelor cu IgA1 la celulele mezangiale;
- depozitele renale de IgA1 servesc drept factor trigger pentru sinteza diferitor citokine şi factori de creştere de către celulele renale şi celulele inflamatorii circulante [9,48,51].

Anomalii ale zonei glucidice a moleculei de IgA

Molecula IgAl are o zonă cu structură deosebită, cu rol esenţial în metabolismul moleculei, aşa-numita zonă-balama, care cuprinde o secvenţă de aminoacizi bogaţi în prolină, serină şi treonină, situată între zonele Clα şi C2α ale lanţului α1. În IgA2 această regiune lipseşte [48].

În această regiune mono- şi oligozaharidele, O-galactozilaţii sunt legaţi de 3-8 reziduuri ale serinei şi treoninei. Zaharurile terminale ale acestor lanţuri laterale glucidice sunt, în mod normal, acidul sialic şi galactoza.

Galactoza facilitează legarea IgAl de receptorul asialoglicoproteic (ASGP-R) – principalul receptor al IgA 1 în ficat, capabil de legarea şi

degradarea moleculei [5]. La bolnavii cu NG IgA, o fracţiune a moleculei de IgA1 are un defect de galactozilare în regiunea „balamalei".

În nefropatia cu IgA activitatea acestei enzime este diminuată, dar cauza nu se cunoaşte. Este posibil ca factorii genetici să determine modularea disponibilităţii sau funcţiei acestei enzime.

Consecinţele clivării zonei glucidice alterează profund distribuţia tisulară şi eliminarea reziduurilor galactozice, creând captarea IgA1 de către rinichi. Legarea între două molecule de IgA este crescută la bolnavii cu NG IgA. IgA hipogalactozilată poate forma complexe imune cu IgA sau cu IgG şi, astfel, scapă captării de către ficat cu depunere renală [48].

În NG IgA, s-a demonstrat şi alterarea O-galactozilării IgA1 prin reducerea activităţii β_1, 3 galactozil-transferazei leucocitare din celulele B. Această alterare poate determina:

- legarea IgA1 de celulele mezangiale FcαR şi/sau proteinele matricei mezangiale;
- formarea complexelor IgA nefritigene;
- creşterea legării IgA1 depozitate la FcαR leucocitar şi activarea ulterioară a leucocitelor;
- activarea celulelor mezangiale pe calea creşterii legării FcαR, producând creşterea matricei extracelulare şi iniţiind cascade inflamatorii. Acest defect enzimatic ar putea constitui anomalia patogenică fundamentală în nefropatia cu IgA [48].

Rolul imunităţii celulare

În NG IgA s-a demonstrat existenţa unei anomalii a limfocitelor T, şi anume: deficitul de generare a celulelor TH IgA specifice. Astfel s-a demonstrat:

- reducerea numărului de limfocite CD_8+ CD_{11} (limfocite T real supresoare), care pot fi responsabile de hiperreactivitatea limfocitelor T_4;
- creşterea relativă a numărului limfocitelor CD_8+CD_{11} (limfocite T citotoxice efectoare), care sunt responsabile de producţia sporită a factorului chemotactic derivat din limfocite, ceea ce conduce la apariţia infiltratelor cu celule polimorfo-nucleare în interstiţiu;
- scăderea populaţiei CD4+ CD45R+ (limfocite supresor inducer cu rol de inducţie a acţiunii supresoare a limfocitelor CD8) [48].

Există dovezi că în NG IgA celulele tubulare îşi pot autoregla regenerarea prin modularea principalului lor factor mitogenic factorul de creştere epidermal *(epidermal growth factor).* Se pot elibera, de asemenea, substanţe chemotactice şi factori de activare pentru celulele inflamatorii,

inclusiv proteina chemotractantă pentru monocite şi pentru unele din componentele complementului. De asemenea, celulele tubulare pot exprima diferiţi factori de creştere (PDGF şi TGF-β) cu acţiune mitogenă, activatoare şi profibrotică asupra fibroblaştelor interstiţiale [33,46]. Creşterea matricei extracelulare este determinată, în principal, de activarea acestor celule, care capătă un fenotip asemănător miofibroblastelor [48,26].

În medierea leziunilor, în nefropatia cu IgA, un rol însemnat le revine citokinelor:

IL-1 – duce la proliferare mezangială, proteinurie, hematurie;
IL-6 – un factor de creştere pentru celulele mezangiale;
IL-2 – are un rol important în mecanismele de activare a limfocitelor T;
IL-4 – cu rol în diviziune şi diferenţiere; e cunoscută ca factor de creştere a celulei T, factor de stimulare a celulelor B [48].

2. Factori non-imunologici

Rolul factorilor genetici în NG IgA

Factorul genetic este considerat ca factor predispozant şi marker de prognostic nefavorabil în NG IgA. Astfel, s-a demonstrat existenţa antigenelor HLA-B_{25} în purpura Henoch-Schonlein şi B_{35}, şi DR_4 în boala Berger. Au fost cercetate antigenele HLA la bolnavii cu acest tip de nefropatie şi s-a demonstrat că prevalează semnificativ antigenele BW_{35}, DR_4, CW_1, BI_2 şi DE_4 [3].

Iniţierea şi progresia injuriei glomerulare

După cum s-a menţionat anterior, depozitele de IgA polimerică pot induce sinteza şi eliberarea de către celulele renale şi celulele inflamatorii circulante a diferitor citokine, factori de creştere, complement, angiotensina II, ceea ce duc la leziuni inflamatorii care constitue trăsături histopatologice caracteristice proliferării mezangiale şi depozitării matricei extracelulare [25,26,42]. Studiile *in vitro* cât şi modele experimentale ale glomerulonefritei mezangial-proliferative au demonstrat rolul-cheie al citokinelor şi factorilor de creştere, în special al factorului de creştere derivat plachetar (PDGF) şi al factorului de transformare al creşterii β (TGF-β) în inducerea şi progresarea afectării mezangiale [33,42,43,46].

Studiile la copiii cu NG IgA sugerează ca proliferarea mezangială rezultă, parţial, din producerea locală de citokine, IL-1, IL-6, factorul de necroză tumorală (TNF), PDGF, TGF-β şi factorul de permeabilitate vasculară/factorul de creştere endotelială (VFGE) [18,34,53]. Depozitele

mezangiale de C_3 cu activarea complementului în mezangiu, stresul oxidativ excesiv pot media afectarea glomerulară în IgA nefropatie [21].

Gradul de lezare glomerulară şi gradul de proteinurie în NG IgA corelează cu gradul de depleţie a podocitelor [27,50].Studii [50] au pledat pentru conceptul precum că depleţia podocitelor, determinată de dereglarea apoptozei, poate fi mecanismul principal în dezvoltarea glomerulosclerozei. La pacienţii cu NG IgA IgA1 poate induce, pe cale directă sau indirectă, apoptoza podocitelor, accelerând astfel progresia acestei maladii.

Mecanismele progresării leziunilor glomerulare şi tubulointerstiţiale

În prezent, aceste mecanisme nu sunt totalmente clare. Se discută despre rolul infiltratului monocite/macrofage, proteinurie, activarea complementului şi efectul inflamator direct al IgA [8]. În ultimul timp, atenţia se focusează asupra rolului celulelor epiteliale ale tubilor proximali în organizarea infiltratului inflamator şi a fibrozei renale prin producerea mediatorilor inflamatorii [25]. Proteinuria pare să fie stimulul major pentru activarea celulelor epiteliale tubulare. În celulele tubulare proximale care sunt expuse la concentraţii mari de albumină, IgG sau transferină este accelerată sinteza endotelinei-1.

În condiţiile proteinuriei, complementul activat la nivel tubular are potenţial major proinflamator la nivelul interstiţiului [25].

Reabsorbţia excesivă a proteinelor de către celulele tubilor proximali contribuie la procesele de fibrogeneză prin eliberare de chemoatractanţi, ceea ce duce la acumularea locală a mononuclearelor. Acumularea în interstiţiu a celulelor inflamatorii, prin eliberarea PDGF, TGF-β şi a altor citokine, conduce la transformarea celulelor interstiţiale în miofibroblaşti. În plus, celulele epiteliale ale tubilor proximali, interacţionând cu fibroblaştii din interstiţiu, susţin fibrogeneza prin eliberarea moleculelor cu proprietăţi profibrogenetice – PDGF, TGF-β şi endotelina-1 [10,33,46].

Recent, a fost propus un nou mecanism, prin care depozitele mezangiale de IgA duc la dezvoltarea leziunilor tubulointerstiţiale în NG IgA [23,25]. Este demonstrat faptul că, drept răspuns la fixarea IgA la nivel mezangial, celulele mezangiale produc citokine inflamatorii [53]. Aceşti mediatori pot altera dimensiunile porilor barierei glomerulare şi ajung în lumenul tubular, activând, la acest nivel, celulele epiteliale, cu producerea locală a mediatorilor chemotactici şi amplificarea inflamaţiei [10,23,25,44].

Clasificarea morfopatologică a nefropatiei IgA

Consensul privind clasificarea morfopatologică a IgA nefropatiei a fost elaborat de Grupul International de lucru în colaborare cu Societatea de Patologie Renală . În scopul de a sistematiza această clasificare , datele clinice şi biopsiile renale au fost obţinute de la 265 de pacienti care au fost monotorizaţi pe o perioadă medie de cinci ani. Clasificarea Oxford a fost validată într -un grup european, nord american şi chinez. Valoarea predictivă a fiecăruia dintre variabilele histologice sunt similare la adulţi şi copii [11].

Tabelul 8.1.

Clasificarea Oxford a nefropatiei IgA [6]

Variabilele	**Definiţii**
hipercelularitate mezangială	<4 celule mezangiale/aria mezangială=0 4-5 celule mezangiale/aria mezangială=1 6-7celule mezangiale/aria mezangială=2 >8 celule mazangiale/aria mezangială=3 Scorul hipercelularităţii mezangiale reprezintă scorul mediu pentru toţi glomerulii.
glomeruloscleroză segmentală	Orice grup de glomerule implicate în procesul de sclerozare, fără zone de adeziune sau proces generalizat.
hipercelularitate endocapilară	Hipercelularitate cauzată de număr crescut de celule fără lumen capilar glomerular cea ce determină micşorarea diametrului lumenului.
atrofie tubulară / fibroză inter-stiţială	% din zonele corticale implicate în atrofia tubulară sau fibroza interstiţială, este mai marcată.

Morfopatologie

Microscopia optică

Cea mai comună leziune este hipercelularitatea mezangială focală sau difuză cu expansiunea matricei extracelulare. Microscopia optică prezintă trei aspecte morfopato-logice caracteristice acestei boli.

1. Leziuni glomerulare minime. Majoritatea glomerulelor sunt optic nemodificate, doar unele prezintă o uşoară proliferare a matricei mezangiale, cu sau fără hipercelularitate. Numărul total al celulelor mezangiale,

raportat la suprafaţa mezangială, nu este mai mare de 3; se observă focare mici de atrofie tubulară şi infiltrat limfocitar interstiţial.

2. Proliferare mezangială focală. Până la 80% din glomerule prezintă un grad moderat sau sever de proliferare mezangială. Adesea se pot observa adeziuni capsulare, colapsul capilar segmentar ce prezintă proliferare mezangială. Un număr mic de glomerule sunt total sclerozate. Atrofia tubulară, fibroza interstiţială şi infiltratul limfocitar sunt frecvent prezente, dar nu sunt extinse.

3. Proliferare mezangială difuză – mai mult de 80% din glomerule prezintă un grad moderat sau sever de proliferare mezangială. Proliferare mezangială este întotdeauna însoţită de proliferarea sporită a matricei. De asemenea, sunt prezente adeziuni capsulare, în absenţa semilunelor. Atrofia tubulară, fibroza interstiţială şi infiltratul limfocitar sunt extinse la 10% din pacienţi [11,12,15,17,47].

La copiii cu NG IgA au fost identificate trei tipuri de modificări mezangiale:

- hipercelularitatea mezangială predomină asupra proliferării matricei. Intervalul între debutul maladiei şi momentul biopsiei estemic. Este caracteristic pentru leziunile precoce a NG IgA la copii;
- gradul hipercelularităţii mezangiale şi creşterea proliferării matricei sunt similare;
- creşterea proliferării matricei predomină asupra hipercelularităţii mezangiale. [23,48]. Aceste date sugerează că progresarea NG IgA duce la dispariţia treptată a hipercelularităţii, creşterea matricei asociată cu dezvoltarea sclerozei. Severitatea modificărilor tubulointerstiţiale reflectă severitatea afectării glomerulare, însă la copii scleroza arterială sau arteriolară nu este caracteristică.

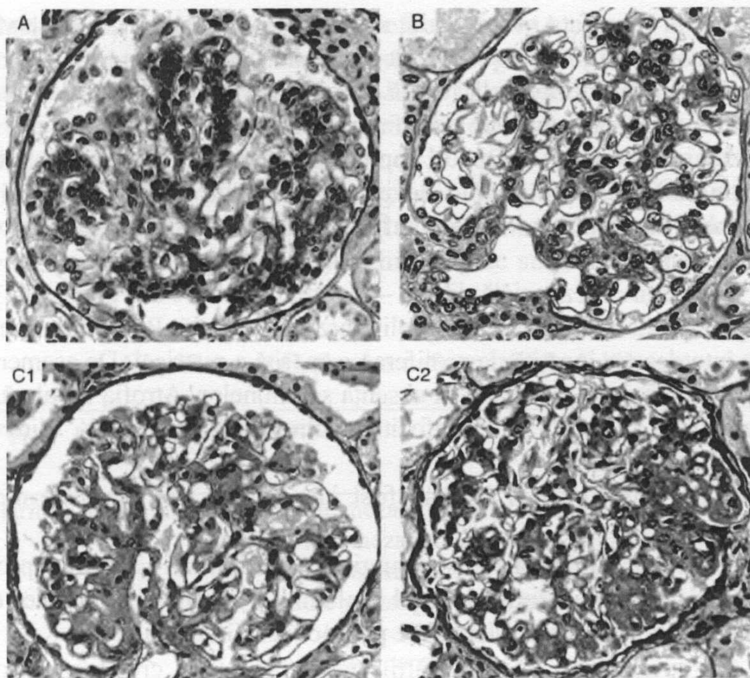


Figura 8.1. *Microscopie optică.* Trei tipuri de schimbarea mezangialei: *a*– hipercelularitatea mezangială este mai pronunţată decât hipercelularitatea matricei; *b* – gradele de hipercelularitatea mezangialei şi a matricei sunt similare; *c* – hipercelularitatea matricei este mai pronunţată decât cea a mezangialei.

Imunofluorescenţa

Evidenţiază depozitele mezangiale de IgA, de diferite forme – de la simple filamente până la forma granulară. Depozitele se dispun egal la nivelul glomerulelor şi rămân constante până la sfârşitul bolii. Aceste depozite sunt formate preponderent din IgA, dar pot exista şi cantităţi mai mici de IgG [11,12,47,48].

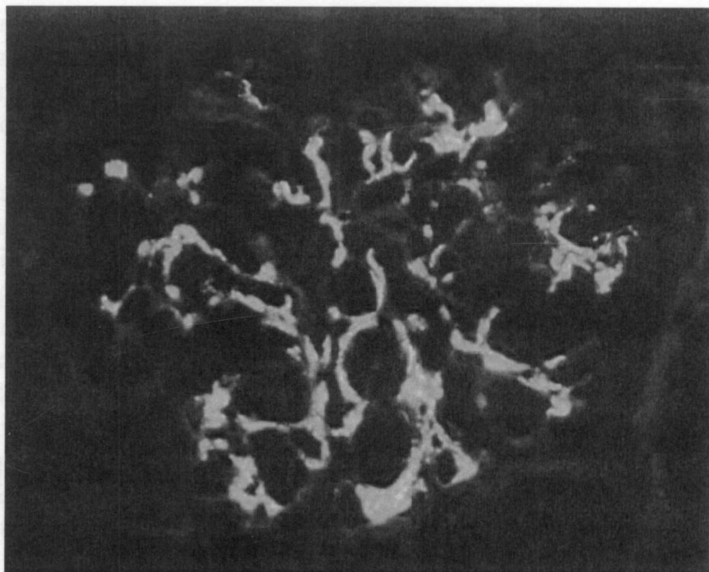


Figura 8.2. *Microscopie imunofluorescentă*: depozite mezangiale de IgA la pacienţii cu nefropatie cu IgA.

Microscopia electronică

Depozitele mezangiale electrondense reprezintă o modificare constantă. Dimensiunile şi gradul de extindere a acestor depozite diferă de la un pacient la altul. Depozite similare sunt găsite şi la nivelul capilarelor glomerulare periferice în regiunile subendoteliale şi subepiteliale. La copii, adesea se observă liza MBG. În segmentele afectate, pereţii capilarelor glomerulare, lamina densa şi MBG sunt subţiate şi iregulate [47,48].

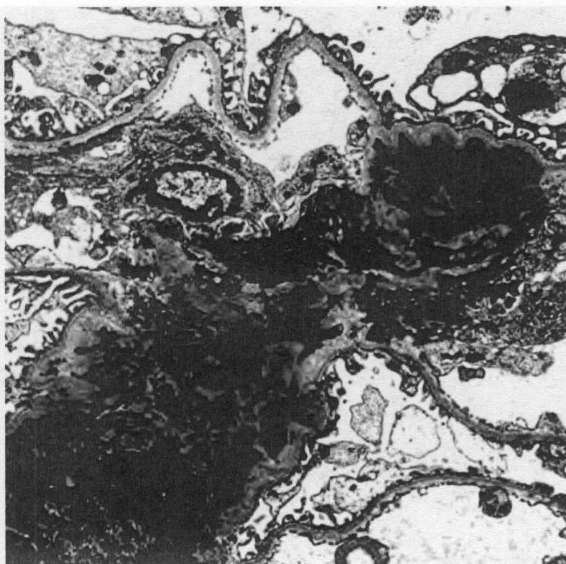


Figura 8.3. *Microscopie electronică:* numeroase depozite dense în mezangiu la un pacient cu nefropatie IgA.

Tabloul clinic

NG IgA poate să apară la orice vârstă, dar e mai frecventă în decadele II şi III. Afectează mai mult băieţii decât fetele, raportul băieţi: fete variind de la 2:1 la 6:1. Vârsta medie de debut la băieţi constitue 9, 3 ani, iar la fete 10, 3 ani [23,24].

Tabloul clinic al NG IgA este variat. Unii pacienţi sunt asimptomatici, prezentând hematurie microscopică cu/sau fără proteinurie, iar alţii prezintă episoade recurente de macrohematurie. În unele cazuri, pacienţii se adresează cu tabloul unui sindrom nefritic acut sau, mai rar, cu insuficienţă renală acută. După datele studiului japonez, efectuat pe un lot de 258 copii cu NG IgA, 62% prezentau hematurie microscopică cu/sau fără proteinurie, 26% – macrohematurie şi 12% – semne de sindrom nefritic sau nefrotic acut [39,48]. Studii efectuate în ţările europene şi în SUA raportează că mai mult de 80% din pacienţi au episoade de macrohematurie, recurenţa macrohematuriei fiind interpretată, tradiţional, ca un indicator al NG IgA la copii [24,39,48].

Deseori, macrohematuria se asociază cu o infecţie a aparatului respirator superior şi mult mai rar – cu alte infecţii ce afectează mucoasele

(boala diareică acută, sinusita etc.). Uneori, episoadele de macrohematurie se asociază cu lombalgii. Intervalul de timp între infecţia respiratorie acută şi apariţia hematuriei constitue 1-2 zile, comparativ cu 1-2 săptămâni în cazul GN postinfecţioase [1,24,39,48].

La pacienţii asimptomatici, hematuria microscopică este practic persistentă, proteinuria este constantă. În debutul maladiei valorile tensiunii arteriale şi funcţia renală nu sunt afectate.

Pacienţii cu sindrom nefritic sau nefrotic în debutul maladiei, afectarea glomerulară este cea mai severă. Simptomele caracteristice ale acestor pacienţi sunt: macrohematuria, HTA moderată, 10% din copii prezintă edeme nefrotice, insuficienţă renală acută reversibilă asociată cu episoade de macrohematurie [10]. Şi doar un grup mic de pacienţi prezintă la examenul morfopatologic depozite cu semilune difuze având o evoluţie rapid-progresivă a maladiei [1].

Examinări paraclinice

Pentru formularea diagnosticului, investigaţiile paraclinice trebuie să pună în evidenţă:

- Nivelul seric al IgA rareori are valoare diagnostică, fiind majorat în 30-50% la adulţi şi doar în 8-16% la copii.
- Nivelul seric al fracţiilor complementului este de obicei normal, C3 poate fi determinat în cazul primului episod de hematurie pentru a diferenţia de GN postinfecţioasă sau GN membranoproliferativă.

Deasemenea pot fi determinaţi şi Ac anti-streptococici.[24].

Investigaţiile de mai sus nu au valoare diagnostică în cazul în care hematuria are o durată mai mare de 3 luni. Deacea vor fi efectuate examinări suplimentare:

- Determinarea creatininei serice pentru estimarea funcţiei renale
- Determinarea ratei filtrării glomerulare
- Nivelul proteinelor plasmatice se vor determina în cazul proteinuriei masive. [24].

Diagnostic pozitiv se stabileşte în baza tabloului clinico-biologic şi morfopatologic care evindenţiază depozite preponderente de IgA.

Diagnostic diferenţial al NG IgA se efectuează cu:

- **Nefropatiile glomerulare:**

✓ Purpura Henoch Schonlein
✓ GNA difuză poststreptococică
✓ GNA proliferativă
✓ GNA proliferativă focală şi segmentară

- ✓ Nefropatia lupică
- ✓ Sindromul Alport
- ✓ Boala membranelor subţiri
- ✓ Tuberculoza renală
- ✓ Litiaza renală
- ✓ Tumori de uroteliu
- ✓ Nefropatia familiară cu Ig A
- **Boli interne**:
- ✓ cardiovasculare;
- ✓ sindroame hemoragce.
- **Hematuria iatrogenă**
- **Cauze diverse.**

Tratament

Tactica terapeutică a pacienţilor cu NG IgA depinde de prezenţa şi expresivitatea manifestărilor clinice şi modificărilor morfologice, de factorii de progresare a bolii (hipertensiune arterială şi proteinurie), cât şi de starea funcţională a rinichilor.

Tratamentul pacienţilor cu NG IgA este îndreptat spre încetinirea progresării bolii şi include corecţia hipertensiunii arteriale şi reducerea proteinuriei [7].

Terapia antihipertensivă şi antiproteinurică

- Se administrează terapia cu inhibitorii enzimei de conversie (IECA) sau antagoniştii receptorilor angiotensinei în cazul proteinuriei de la (0,5 până la 1,0g/zi/1,73 m^2).

captopril – 0,5-1,0 mg/kg/24 h, per os, în 2-3 prize; enalapril –0,1 mg/kg/24 h, per os, în 1-2 prize.

- E necesar de majorat doza de IECA sau antagoniştii receptorilor angiotensinei până se va obţine o proteinurie <1 g/zi [24,28,38].

Glucocorticoizii

Dacă proteinuria este >1g/zi şi se menţine timp de 3-6 luni (pe fonul tratamentului cu IECA şi antagoniştii receptorilor angiotensinei), iar RFG >50ml/min/1,73 m^2 e necesar de iniţiat tratament cu predisolon timp de 6 luni [24,29,30,52].

Preparatele imunosupresoare

Nu se recomandă de a administra steroizii în combinaţie cu ciclofosfamidă sau azathioprină la pacienţii cu NG IgA (în excepţia cazurilor de NG IgA cu semilune sau scăderea progresivă a funcţiei renale) [16,23,24,36].

Deasemenea, nu vor fi administrate preparatele imunosupresoare la pacienţii cu RFG<30ml/min./1,73m^2, cu excepţia bolnavilor cu NG IgA asociată cu semilune şi scăderea progresivă a funcţiei renale [35].

MMF nu este recomandat în tratamentul NG IgA[24,45].

Studii clinice ce au inclus 80 copii cu NG IgA au comparat eficacitatea tratamentului combinat (prednizolon, azathioprină, varfarină şi dipiridamol) cu mono-terapie ce a inclus prednizolon [52]. Remisia completă a proteinuriei (<0,1g/m^2/zi) a fost prezentă la 36 (92,3%) din 39 pacienţi, care au folosit terapie combinată, comparativ cu 29 (74,4%) din 39 pacienţi care au administrat monoterapie (prednizolon). Procentul glomerulilor sclerozanţi a rămas acelaşi la pacienţii, care au primit terapie combinată şi a crescut în grupul celor ce au primit monoterapie (prednizolon). Deaceea nu este recomandată administrarea azathioprinei în combinaţie cu prednizolon în tratamentul NG IgA la copii [36].

Uleiul de peşte se administrează, în cazul persistenţei proteinuriei >1g/zi după 3-6 luni de administrare a IECA sau antagoniştii receptorilor angiotensinei. Deasemenea nu sunt administrate antiagregantele în tratamentul NG IgA. Tonziloectomia nu este recomandată în tratamentul de rutină pacienţilor cu NG IgA.[13, 22, 24, 49, 54].

Terapia de substituţie a funcţiei renale

Pentru bolnavii cu BCR în stadiul terminal se impun două metode terapeutice:

- hemodializa;
- transplantul renal.

Recidiva bolii poate să apară în 2/3 din cazuri, la un interval de 2-3 ani, şi se manifestă prin hematurie macroscopică cu proteinurie moderată. [24].

Evoluţie

NG IgA este considerată nefropatia glomerulară cu cea mai lentă evoluţie. Ea evoluează cronic, spre BCR, în circa 15-20 ani. Pe parcursul evoluţiei, boala se poate complica cu: HTA (moderată sau severă) în 33% din cazuri; insuficienţă renală (IR) – în aproximativ 25% din cazuri. [24,49].

Prognostic

Pacienţii cu IgA nefropatie care prezintă proteinurie (de la 500 până la 1000 mg/zi) au de obicei un risc scăzut de progresie spre BCR. Totuşi IR şi proteinuria progresivă se dezvoltă la un număr substanţial de pacienţi pe parcursul unui termen îndelungat. Printre pacienţii care dezvoltă o proteinurie pronunţată şi/sau creşterea creatininei serice,

progresia BCR terminale are loc în aproximativ 15-25% în primii 10 ani şi 20-30% în următorii 20 ani [41,24].

Factorii de progresie

Pacienţii cu nefropatie IgA care ulterior dezvoltă boala progresiva au de obicei una sau mai multe dintre următoarele criterii clinice sau de laborator la momentul diagnosticului, fiecare dintre acestea fiind un marker sever de progresie spre BCR:

- concentraţia creatininei serice crescută
- Hipertensiune arterială (>140/90 mmHg)
- persistenţă proteinuriei (>6 luni) peste 1000 mg/zi [20,24].

Reducerea RFG , care sa manifestă printr-o concentraţie ridicată a creatininei serice la debut sau în cursul bolii, este asociată cu un prognostic rezervat [4,10,14,19,24,31].

Sindromul nefrotic

Proteinuria de rang nefrotic poate apărea în cazuri mai severe a nefropatiei IgA şi este un predictor negativ de prognostic. Cu toate acestea, unii pacienţi care au în debut SN, iar biopsia renală arată doar proliferare mezangială uşoară, similar cu cel observat în modificarea minimă glomerulară.

Hematuria fără proteinurie

Pacienţii care au episoade recurente de macrohematurie, fără proteinurie au un risc scăzut BCR progresivă, comparativ cu pacienţii care au hematurie microscopica persistentă şi proteinurie [12, 20, 37].

Alţi factori de risc includ

Obezitatea, hipertriglicemia, hiperurecemia.

BIBLIOGRAFIE

Capitolul I

1. Bariety J, Mandet C, Hill GS, Bruneval P. Parietal podocytes in normal human glomeruli. In: J Am Soc Nephrol.; 2006; Oct.17:p.2770-2780.
2. Bruce M.Carlson. Human Embryology and Developmental Biology (3rd edition ed.). Saint Louis: Mosby. 2004; ISBN 0-323-03649-X.
3. Ciocâlteu A. In: Tratat de nefrologie., Bucureşti 2006, 702 p.
4. Deepa H Chand, Rudolph P Valentini.In: Clinician's Manual of Pediatric Nephrology, 2011, 792 p.
5. Ellis D.Avner, William E.Harmon, Patrik Niaudet et.al. In: Pediatric Nephrology, six. th. ed., 2009, 1990 p.
6. Guyton, Arthur C.; Hall, John E. In: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006; ISBN 0-7216-0240-1.; 310 p.
7. Jameson, J. Larry & Loscalzo, Joseph. In: Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders. McGraw-Hill Professional.; 2010; ISBN 978-0-07-166339-7; p.3.
8. Keng Thye Woo., In: Clinical Nephrology, 2nd Ed.Singapore 2002, 360 p.
9. Madsen K, Verlander J. Renal structure in relation to function. In: Wilcox CS, Tisher CC. (eds.) In : Handbook of Nephrology and Hypertension (5th ed.) Lippincott Williams and Wilkins.,2004, p. 3-13.
10. Piscione T, Waters A. Structural and functional development of the kidney. In: Geary D, Schaefer F. (eds.) Comprehensive Pediatric Nephrology. Mosby Elsevier Health Sciences. 2008., p.91-130.
11. Rade Cukuranovic, Slobodan Vlajkonic. Age related anatomical and functional caracteristics of human kidney. In: Med.and Biology, 2005, vol.12, N.2, p.61-69.
12. Rose B, Post T. Glomerular Anatomy and Function. (2009) [http: //www. uptodate. com] Accessed January 2010.
13. Ursea N. In: Tratat de nefrologie, ediţia 2, Artprint, Bucureşti, 2006,1374 p.

Capitolul II

1. Chadban SJ, Atkins RC. In: Glomerulonephritis. Lancet 2005; 365:p.1797.
2. Ciocâlteu A. In: Tratat de nefrologie., Bucureşti 2006., 702 p.
3. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. In: Kidney Int Suppl 1993; 42:S19.

4. Gluhovschii G. In: Manual de nefrologie clinică, vol.1, Timişoara, 2008, 411p.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, KDIGO, Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. [Guideline], Kidney Int, 2012; Suppl 2:p.139-274.
6. Kishore D.Phadke, Paul Goodyer, Martin Bitzan. In: Manual of pediatric Nephrology, 2014, 611p.
7. Ursea N. In: Tratat de nefrologie, ediţia 2, Artprint, Bucureşti, 2006, 1374 p.

Capitolul III

1. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. In: Pediatr Nephrol. 2007, 22(2):p.215-221.
2. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2007; 22: p.2059-2065.
3. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2003; 18(12):p.1289-1292.
4. Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of Arbeitsgemeinschaft fur Pâdiatrische Nephrologie (APN), In: Lancet 1979; 1:p.401-403.
5. Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of 'Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie'. In: Eur J Pediatr., 1981;135: p.229-237.
6. Ana Cristina Simoes e Silva,A.B.Pereira,et.al.Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases, In: Hindawi Pub.Corporation Disease Markers,vol.2014,p.9.
7. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. In:Pediatr Nephrol., 2010; 25: p.1299-1304.
8. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. In:Pediatr Nephrol., 2009;24:p.1691-1698.
9. Arneil GC. 164 children with nephrosis. Lancet, 1961; 2: p.1103-1110.

10. Azib S, Macher MA, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2011; 26: p.927-932.
11. Bagga A, Aii U, Banerjee S,et al..Management of steroid-sensitive nephirotic syndrome: revised guideiines. In: Indian Pediatr., 2008; 45:p.203-214.
12. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P et al. Enalapril dosage in steroidresistant nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2004; 19: p.45-50.
13. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. In: Pediatrics. 2015;136 (1): p.132-139.
14. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. In: Pediatr Nephrol., 2010; 25(9):p.1621-1632.
15. Benspan A,Niaudet P. Non-imunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. In: Pediatr.Nephrol.,2010;25: p.1197.
16. Bieke F Schrijvers, Allan Flyvbjerg and An S De Vriese .The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. In: Kidney International, 2004; p.65, 2003–2017; doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x
17. Boyer O, Moulder J K, Grandin l. et al. Short-and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. In:Pediatr.Nephrol.,2008; 23:p.575.
18. Brodehl J, Krohn H P, Ehrich JH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome.(lipoid nephrosis) Cooperative studies of the Arbeisgemeinschaft Fur Padiatrische Nephrologie (APN) In: Klin. Padiatr. 1982; 194:p.162-165.
19. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O,Shchekochikhin D et al. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. In: Pediatr. Nephrol., 2014;29 (7):p.1159-1167.
20. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol. 2010; 25(2):p.241-252.
21. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. In: Lancet, 2005; 365:p.1797.

22. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. In: Pediatr Nephrol., 2009; 24(9): p.1753-1755.
23. Choudhry S, Bagga A, Hari P et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. In: Am J Kidney Dis., 2009; 53:p.760-769.
24. Chugh SS, Clement LC, Macé C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. In: Am J Kidney Dis., 2012; 59:p.284.
25. Chugh SS, Mace C, Clement LC, Del Nogal Avila M, Marshall CB. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. In: Front Pharmacol 2014; 5:p.23.
26. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. In: Lancet, 1970; 760(1):p.1299-1302.
27. Clement LC, Avila-Casado C, Mace C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. In: Nat Med., 2011; 17:p.117-122.
28. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. In: Arch Dis Child 1994; 70: p.151–157.
29. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. In: Arch Dis Child, 1987; 62: p.1102-1106.
30. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. In:Pediatr Nephrol., 2010; 25: p.453-460.
31. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. In: Lancet, 2003; 362 (9384):p.629-639.
32. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. In: Eur J Pediatr. 1993; 152(4):p.357-361.

33. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. In: Nephrol. Dial. Transplant., 2007; 22: p.2183-2193.
34. Elhence R, Gulati S, Kher V, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide- a new regime for steroid resistant minimal change nephrotic syndrome. In: Pediatr. Nephrol., 1994; 8: p.1-3.
35. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, et al.Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. In: Pediatr Nephrol., 2012; 27(8):p.1249-1256.
36. F.Charo and R. M. Ransohoff, Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. In: New England Journal of Medicine, 2006; vol. 354, no. 6, p. 610-621.
37. Garin EH., Orac JK., Hiatt KL et al., Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome.A controlled study. In: Am. J. Dis. Child, 1988; 142:p.985-988.
38. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. In: Pediatr Nephrol., 2006; 21(3): p.344-349.
39. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. In: Pediatrics. 2009; 124(2):p.747-757.
40. Glassock R J. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. In: J. Am. Soc. Nephrol., 2007;18:p.2221-2225.
41. Glassock RJ. Circulating permeability factors in the nephrotic syndrome: a fresh look at an old problem. In: J Am Soc Nephrol., 2003; 14:p.541.
42. Greenbaum LA., Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome-current and future therapies. In: Nat Rev. Nephrol., 2012; 8(8): p.445-58.
43. Guigonis V, Dallocchio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. In: Pediatr Nephrol., 2008; 23: p.1269-1279.
44. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and-dependent nephrotic syndrome: multicentric report. In: Clin J Am Soc Nephrol., 2010; 5(12):p.2207-2212.

45. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. In: Clin J Am Soc Nephrol., 2011;6:p.63–69.
46. Hafeez F, Ahmed TM, Samina U. Levamisole in steroid dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. In: J. Coll Physicians Surg Pak. 2006; 16: p.35-37.
47. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. In: Pediatr Nephrol., 2009; 24(8): p.1433-1438.
48. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. In: Indian Pediatr 2004; 41: p.993-1000.
49. Haute Autorite de Sânte Syndrome nephrotique idiopathique de l'enfant. Service des affections de longue duree et accords conventionnels: 2008; p.1 -22.
50. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015. (3): CD001533.
51. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. Jan 23 2008;CD002290. [Medline].
52. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. In: Clin J Am Soc Nephrol., 2006; 1(6):p.1173-1178.
53. Ikezumi Y, Kanno K, Karasawa T, et al. The role of lymphocytes in the experimental progressive glomerulonephritis. In: Kidney Int. 2004; 66:p.1036.
54. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children, [Guideline] In: Kidney Int. 1978;13(2):p.159-65.
55. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. [Guideline], In: J Pediatr. 1981; 98(4):p.561-564.

56. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. In: Pediatr Nephrol., oct 3,2014 [Medline].
57. Ishimoto T, Shimada M, Gabriela G, Kosugi T, Sato W, Lee PY, et al. Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice. In: Nephrol Dial Transplant., 2013; 28:p.1439-1446.
58. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome: an update of patchwork. In: Curr Pediatr Rev., 2009; 5:p.56-64.
59. Karkar A. Cytokines and glomerulonephritis. In: Saudi J Kidney Dis Transplant. 2004; 15(4):p.473-485.
60. Kerlin BA,Blatt NB, Fuh B et al Epidemiology and risk factors for thrombotic complications of childhood nephrotic syndrome:a Midwest Pediatric Nephrology consortium (MWPNC) study. In: J Pediatr. 2009; 155:p.105-110.
61. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, KDIGO, Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. [Guideline], In: Kidney Int, 2012; Suppl 2: p.139-274.
62. Kim SW, Frokiaer J, Nielsen S. Pathogenesis of oedema in nephrotic syndrome: role of epithelial sodium channel. In: Nephrology, 2007; 12,suppl. 3:p.58.
63. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. In: Kidney Int., 2005; 67: p.404.
64. Kurts C, Heymann F, Lukacs-Kornek V, et al. Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology. In: Semin Immunopathol, 2007; 29:p.317.
65. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J. et al., Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. In: J Am Soc Nephrol., 2004; 15:p.2611-2618.
66. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. In: J Am Soc Nephrol 2007; 18:p.1476.
67. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. In: Pediatr Nephrol., 2001; 16: p.271–282.

68. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S et al. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2008; 23: p.2221-2226.
69. Li Z, Duan C, He J et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2010; 25: p.883-888.
70. Lieberman KV, Tejani A.A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopatic focal segmental glomerulosclerosis in children. In: J.Am Soc Nephrol., 1996; 7:p.56-63.
71. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. In: Pediatr Nephrol., 2013; 28(3):p.415-426.
72. Mathieson PW. Glomerulonephritis. In: Semin Immunopathol 2007; 29:p.315.
73. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Clin J Am Soc Nephrol., 2010; 5:p.2115.
74. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. In: Pediatr Nephrol., 1990; 4(4):p.303-307.
75. Mishra OP, Abhinay A, Mishra RN, Prasad R, Pohl M. Can We Predict Relapses in Children with Idiopathic Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome? In: J Trop Pediatr. 24, 2013; p.206-2010.
76. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. In: Clin Exp Nephrol 2005; 9:p.183.
77. Niaudet P. Etiology, clinical features, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. 2013, 2 Up-to-date (R).
78. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol. 2004; 19 (12):p.1313-1318.
79. Niaudet P. Treatment of chilhood steroid resistant idiopatic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisolone. French Society of Paediatric Nephrology. In: J.Pediatr.1994;125:p.981-986.
80. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tete MJ. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. In: J Am Soc Nephrol. 2008; 19 (10):p.1871-1878.

81. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tete MJ. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. In: J Am Soc Nephrol. 2008; 19 (10):p.1871-1878.
82. Plank C, Kalb V, Hinkes B et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. In: Pediatr Nephrol., 2008; 23: p.1483-1493.
83. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. In: Nephrol Dial Transplant 1993; 8: p.1326-1332.
84. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of International Study of Kidney Disease in Children. In: Lancet, 1974; ii: p.423-427.
85. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid-and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. In: Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: p.1308-1315.
86. Rondon-Berrios.New insights into the pathophysiology of edema in nephrotic syndrome. In: Nefrol.2012; 31:p.148-154.
87. Saleem MA. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. In: Pediatr. Nephrol. 2013; 28:p.699-709.
88. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P, Gimenez I, Zamora I, Pena A. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. In: Kidney Int., 2009; 76(12):p.1268-1276.
89. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. In: Lancet 1988; 1:p.380-383.
90. Sinha A., Bagga A. Nephrotic syndrom. In: Indian J.Pediatr., 2012;79 (8):1045-55.
91. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. In: Nephrol Dial Transplant 2006; 21: p.1848-1854.
92. Suzuki H, Suzuki Y, Narita I, et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol 2008; 19: p.2384.

93. Tanaka H, Imaizumi T. Inflammatory chemokine expression via Toll-like receptor 3 signaling in normal human mesangial cells. In: Clin Dev Immunol 2013; 2013: p.984-708.
94. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et.al Cyclophophamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. In: Pediatr.Nephrol., 1996; 10:p.590-593.
95. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et.al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. In: J Am Soc Nephrol., 1997; 8(5):p.769-976.
96. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in glomerulonephritis. In: Springer Semin Immunopathol., 2003; 24:p.377.
97. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. In: Int J Nephrol., 2012; 2012:p.481520.
98. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. In: N Engl J Med., 2006; 30. 354 (13):p.1387-1401.
99. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus longterm tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. In: J Pediatr., 1988; 112:p.122-126.
100. Ursea N. Tratat de nefrologie, ediţia 2, Artprint, Bucureşti,2006;1374p.
101. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. In: Clin Sci (Lond). 2004; 107(2):p.125-136.
102. Vivarelli M, Moscaritolo E, Tsalkidis A, et.al. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome. In:J Pediatr. 2010;156 (6):p.965-971.
103. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulo-sclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. In: Pediatr Nephrol. 1998;12:p.397-400.
104. Wang W, Xia Y, Mao J, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol. 2012; 27(11):p.2073-2079.
105. Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. In: J Paediatr Child Health. 2007;43 (5): p.337-341.

106. Zang Sy, Andard V.,Fan O. Et al. Imunopathogenesis of idiopatic nephrotic syndrome. In: Nephrol., 2011; 169:p.94-106.

Capitolul IV

1. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiophatic focal segmental glomerulosclerosis. In: Pediatr Nephrol., 2007; 22(2):p.215-221.
2. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K,et al Management ol steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children' using tacrolimus. In: Am J Nephrol., 2006; 26 (6):p.544-551.
3. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, et al.Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? In: Pediatr Nephrol.,2007;22 (9): p.1309-1313.
4. Boyer O, Moulder JK, Somers Mj. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. In: Pediatr Nephrol., 2007; 22(8):p.1159-1166.
5. D'Agati VD, Fogo AB, Brujin JA, Jenette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. In: Am J Kidney Dis., 2004; 43 (2): p.368-382.
6. Daskalakis N, Winn M. Focal and segmental glomerulosclerosis: varying biologic mechanisms underline a final histopathologic end point. In: SeminNephrol 2006; 26: p.89-94.
7. DetwilerRK, Falk RJn Hogan SL et al. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. In: Kidney Int., 1994; 45: p.1416-1424.
8. Erkan E, Garci CD, Patterson LT, Mishra J, Mitsnefes MM, Kaskel FJ et al. Iduction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways. In: J Am Soc Nephrol., 2005;16 (2):p.398-407.
9. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. In: Pediatr Nephrol., 2006; 21(3):p.344-349.
10. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. In: Kidney Int. 2011;80(8):p.868-78.
11. Heering P, Braun N, Mullejans R et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. In: Am J Kidney Dis., 2004; 43:p.10-18.
12. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients

with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. In: J Pediatr. 1981;98(4):p.561-564.

13. Kanjanabucb T, Lewsuwan L, Kitiyakara C. et al. Update in pathophysiology and histopathology of focal segmental glomerulosclerosis. In: J Med Assoc Thai 2006; 89 (Suppl. 2): S p.262-279.
14. Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. In: Nephrol Dial Transplant. 2003; 18.Suppl 5:p.34-37.
15. Mccarthy Et, Sharma M, Savin V.Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Clin.J Am Soc Nephrol., 2010; 5:p.2115.
16. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al.Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. In: Pediatr Nephrol., 1990;4(4):p.303-307.
17. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. In: Expert Opin Pharmacother., 2009;10:p.615.
18. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. In: Nat Clin Pract Nephrol., 2005; 1:p.44-45.
19. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond. In: Kidney Int 2006; 70:p.1676-1678.
20. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Annual Report Renal Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency, 2008, p.14-15.
21. Paik KH, Lee BH, Cho HY, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. In: PediatrNephrol., 2007; 22(3):p.389-395.
22. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. In: Nephrol Dial Transplant., 2010; 25(1):p.25-31.
23. Santin S, Ars E, Rossetti S et al. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. In: Nephrol Dial Transplant. 2009;24: p.3089-3096.
24. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P, Gimenez I, Zamora I, Pena A. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. In: Kidney Int. 2009;76 (12):p.1268-1276.
25. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holer S. Jenette CE, Falj RJ et al. Clinical and pathologic characteristics of focal

segmental glomerulosclerosis pathologic variants. In: Kidney Int., 2006; 69 (5):p.920-926.

26. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. In: Pediatr Nephrol., 1998; 12:p.397-400.

Capitolul V

1. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and long term treatment with cyclospiorin A in membranous glomerulonephritis with the nephrotic syndrome (abstract). In: J Am Soc Nephrol., 2005;16:780A.
2. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. In: N Engl J Med.,2009;361: p.11-21.
3. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. In: Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: p.734-744.
4. Brenchley PE, Coupes B, Short CD, O'Donoghue DJ, Ballardie FW, Mallick NP. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. In: Kidney Int., 1992; 41:p.933-937.
5. Cai Y, Beziau A, Sich M, et.al. Collagen distribution in human membranous glomerulonephritis. In: Pediatr Nephrol.,1996;10:p.14-21.
6. Camussi G, Rotunno M, Segoloni G, Brentjens JR, Andres GA. In vitro alternative pathway activation of complement by the brush border of proximal tubules of normal rat kidney. In: J Immunol., 1982; 128:p.1659-1663.
7. Chan WC, Tsao YC. Diffuse membranous glomerulonephritis in children. In: J clin Pathol.,1966;19:p.464-469.
8. Chen A, Frank R, Vento S et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. In: BMC Nephrol 2007; 8:p.11.
9. Chen M, Li H, Li XY et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. In: Am J Med Sci 2010; 339:p.233-238.
10. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, et.al. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. In: Clin Invest 1978; 62:p.1275-1287.

11. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. In: Clin J Am Soc Nephrol., 2008; 3: p.905-919.
12. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). Treatment of Primary Glomerulonephritis, 2nd ed. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, p.375-398.
13. Habib R.,Kleinknecht C.,Gubler MC.Extramembranous glomerulonephritis in children:report of 50 cases. In: J Pediatr 1973; 82:p.754-766.
14. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ et al. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. In: Nephrol Dial Transplant., 2010; 25:p.129–136.
15. Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, et.al. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. In: Kidney Int., 1994; 46:p.89-96.
16. Kerjaschki D, Schulze M, Binder S et al. Transcellular transport and membrane insertion of the C5b-9 membrane attack complex of complement by glomerular epithelial cells in experimental membranous nephropathy.In: Immunol.1989;143: p.546-552.
17. Kim YH, Goyal M, Kurnit D et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. In: Kidney Int., 2001; 60:p.957-968.
18. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulias C et al. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. In: Scand J Urol Nephrol 2010; 44: p.251-256.
19. Latham P, Poucell S, Koresaar A et al. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. In: J Pediatr 1982; 101: p.682-685.
20. Lee BH, Cho HY, Kang HG et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. In: Pediatr Nephrol 2006; 21: p.1707-1715.
21. Lianos EA, Noble B. Glomerular leukotriene synthesis in Heymann nephritis. In: Kidney Int. 1989; 36:p.998-1002.
22. Louis CU, Morgenstern BZ, Butani L. Thrombotic complications in childhood-onset idiopathic membranous nephropathy. In: Pediatr Nephrol., 2003;18:p.1298-1300.

23. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidencebased therapy. In: Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: p.235-242.
24. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. In: Pediatr Nephrol., 2010; 25: p.1419-1428.
25. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. In: J Am Soc Nephrol., 2005; 16: p.1195-1204.
26. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. In: Kidney Int.1978;13, p.159-165.
27. Obana M, Nakanishi K, Sako M et al. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global membra¬nous glomerulonephritis. In: Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:p.723-729.
28. Olbing H, Greifer I, Bennett BP et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. In: Kidney Int., 1973; 3: p.381-390.
29. Perna A, Schieppati A, Zamora J et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. In: Am J Kidney Dis 2004; 44: 385-401.
30. Pippin JW, Durvasula R, Petermann A, et.al. DNA damage is a novel response to sublytic comple-ment C5b-9-induced injury in podocytes. In: Clin Invest 2003;111: p.877-885.
31. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. In: J Am Soc Nephrol.,2010;21: p.697–704.
32. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. In: N Engl J Med 1984;310: p.946-950.
33. Ramirez F.,Brouhard BH,Travis LB et al., Idiopatic membranous nephropathy in children. In: J.Pediatr.,1982;101: p.677-681.
34. Schwartz MM.Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM (eds). Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th edn, vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007; p 205-251.
35. Schwertz R, Rother U, Anders D et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a

long-term follow-up. In: Pediatr Allergy Immunol ,2001;12: p.166-172.
36. Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in passive Heymann nephritis in rats. In: Am J Physiol., 1988; 254: F337-F344.
37. Shankland SJ, Pippin J, Pichler RH et al. Differential expression of transforming growth factor-beta isoforms and receptors in experimental membranous nephropathy. In: Kidney Int.,1996; 50:p.116-124.
38. Shankland SJ, Pippin JW, Couser WG. Complement (C5b-9) induces glomerular epithelial cell DNA synthesis but not proliferation in vitro. In: Kidney Int 1999;56:p.538-548.
39. Shankland SJ. The podocyte s response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. In: Kidney Int., 2006; 69:p.2131-2147.
40. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. In: J Am Soc Nephrol., 2007; 18: p.2447-2456.
41. Takano T, Cybulsky AV. Complement C5b-9-mediated arachi- donic acid metabo-lism in glomerular epithelial cells: role of cyclo-oxygenase-1 and -2. In:Am J Pathol 2000; 156:p.2091-2101.
42. Torbohm I, Schonermark M, Wingen AM, et.al. C5b-8 and C5b-9 modulate the collagen release of human glomerular epithelial cells. In:Kidney Int 1990;37:p.1098-1104.
43. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, Greifer I. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. In: NY State J Med., 1976;76:p.357-360.
44. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. In: Kidney Int., 2004; 66: p.1199-1205.
45. Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. In: Pediatr Nephrol 1993;7: p.387-391.
46. Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G et al. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. In: Pediatr Nephrol., 2009; 24:p.301-308.
47. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. In: Nat Rev Nephrol., 2009; 5: p.469-479.

Capitolul VI

1. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV

infection: some current issues. In: J Hepatol 2004; 40(2):p.341-352.
2. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Pediatr Nephrol 2010; 25:p.1409.
3. Alper C, Rosen F. Studies of the in vivo behavior of human C3 in normal subjects and patients. In: J Clin Invest .1967; 46:p.2021-2034.
4. Alric L et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. In: Am J Kidney Dis. 2004; 43 (4):p.617-623.
5. Anders D, Thoenes W. Basement membrane-changes in membrano-proliferative glomerulonephritis: a light and electron microscopic tudy. In: Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1975; 369(2):p.87-109.
6. Andresdottir MB et al. Renal transplantation in patients with dense deposit disease: morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. In: Nephrol Dial Transplant 1999; 14(7): p.1723-1731.
7. Appel GB et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. In: J Am Soc Nephrol. 2005;16 (5): p.1392-1403.
8. Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. In: J Nephrol. 2007; 20:p.234.
9. Barbour TD, Pickering MC, Terence Cook H. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. In: Semin Nephrol. 2013; 33:p.493.
10. Bennett W et al. Mesangial capillary glomerulonephritis type II (dense deposit disease): Clinical features of progressive disease. In: Am I Kid Dis. 1989;13:p.469-476.
11. Berger J, Galle P. Depots denses au sein des basales du rein. In: Presse Med 1963; 71:p.2351-2354.
12. Burkholder PM, Marchand A, Krueger RP. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence, and electron microscopic study. In: Lab Invest 1970; 23(5):p.459-479.
13. Cameron J et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. In: Am J Med 1983; 74: p.175-192.
14. Chen Q, Müller D, Rudolph B, et al. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. In: N Engl J Med 2011; 365:2340.
15. Clardy CW et al. A properdin dependent nephritic factor slowly

activating C3, C5, and C9 in membranoproliferative glomerulonephritis, types I and III. In: Clin Immunol Immunopathol 1989; 50 (3):p.333-347.

16. Coleman T et al. Inherited complement component deficiencies in membranopro-liferative glomerulonephritis. In: Kidney Int. 1983; 24: p.181-190.
17. Daha M, Van Es L. Further evidence for the antibody nature of C3 nephritic factor (C3 nef). In: Immunol 1979; 123:p.755-758.
18. Davis AE, 3rd, Harrison RA, Lachmann PJ. Physiologic inactivation of fluid phase C3b: isolation and structural analysis of C3c, C3d,g (alpha 2D), and C3g. In: Immunol 1984; 132(4): p.1960-1966.
19. Faedda R, Satta A, Tanda F, et al. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. In: Nephron. 1994; 67:p.59.
20. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? In: Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:p.4288.
21. Gigli I et al. Mechanism of action of the C4 nephritic factor. Deregulation of the classical pathway of C3 convertase. In: Exp Med. 1981; 154 (1):p.1-12.
22. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Molony DA, Craig JC (eds). Evidence-based Nephrology, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, p. 183–195.
23. Habib R. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. In: Clin Nephrol. 1973; 1:p.194-214.
24. Habib R. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. In: Kidney Int 1975; 7:p.204-215.
25. Habibqu R. et al. Clinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. In Ciba Foundation on Renal Biopsy. Wolstenholme GEW, Cameron MP (eds.). In: London, Churchill, 1961, p.70.
26. Iitaka K. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. In: Pediatr Nephrol. 1993; 9:p.272-277.
27. Jackson E. et al. Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in clinical presentation, glomerular morphology, and complement perturbation. In: Am J Kidney Dis. 1987; 9:p.115-120.
28. Johnson RJ. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associa-

ted with hepatitis C virus infection. In: N Engl J Med. 1993; 328 (7):p.465-470.
29. Licht C. et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). In: Kidney Int 2006; 70(1): p. 42-50.
30. Licht C et al. MPGN II-genetically determined by defective complement regulation? In: Pediatr Nephrol., 2007; 22(l):p.2-9.
31. Little MA et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. In: Kidney Int. 2006; 69 (3): p. 504-511.
32. Mathieson PW et al. Complement-mediated adipocyte lysis by ne¬phritic factor sera. In: J Exp Med. 1993; 177(6): p.1827-1831.
33. Mollnes TE et al. Effect of nephritic factor on C3 and on the terminal pathway of complement in vivo and in vitro. In: Clin Exp Immunol. 1986; 65(1):p.73-79.
34. Nowicki MJ et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. In: Pediatr Nephrol. 1995; 9(1): p.16-18.
35. Pickering MC, Cook HT. Translational mini-review series on complement factor H: renal diseases associated with complement factor H: novel insights from humans and animals. In: Clin Exp. Immunol. 2008; 151(2):p.210-230.
36. Roccatello D et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. In: Am J Kidney Dis. 2007; 49 (1):p.69-82.
37. Schwertz R et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. In: Pediatr Allergy Immunol. 2001;12(3): p.166-172.
38. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Salomon R et al. Mutations in complement regulatory genes, Factor H, I and CD46 and C3 nephritic factor predispose to membranoproliferative glomerulonephritis with isolated mesangial C3 deposition (abstract). In: J Am Soc Nephrol. 2005; p.16:51A.
39. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. In: Kidney Int. 2012; 82:p.454.
40. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of

complement. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:p.1009.
41. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, et al. Glomeruli of Dense Deposit Disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. In: Kidney Int. 2009; 75:p.952.
42. Smith RJ et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. In: J Am Soc Nephrol., 2007; 18(9):p.2447-2456.
43. Strife C et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. In: Clin Nephrol., 1977; p.7.
44. Strobel S, Zimmering M, Papp K, et al. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. In: Mol Immunol. 2010; 47:p.1476.
45. Ursea N. Tratat de nefrologie, ediția 2, Artprint, București, 2006, 1374 p.
46. Verade WS, Forristal J, West CD. Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, types I, II, and III. In: Am I Kidney Dis. 1990; 16:p.196-206.
47. West CD, Witte DP, McAdams AJ. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. In: Am J Kidney Dis. 2001; 37(6): p.1120-1130.
48. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7:p.265.
49. Zipfel PF et al. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. In: Mol Immunol 2006; 43(1-2):p.97-106.

Capitolul VII

1. Bariety J, Bruneval P, Meyrier A,et al. Podocyte involvement in human immune crescentic glomerulonephritis. In: Kidney Int. 2005; 68:p.1109-1119.
2. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular Lesions Predict Renal Outcome in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis after Rituximab Therapy. In: J Am SocNephrol. 2012; 23(2):p.313-321.
3. Booth A, Harper L, Hammad T et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. In: J Am Soc Nephrol. 2004; 15:p.717-721.

4. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. In: Lancet 2006; 368:p.404-418.
5. Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. In: J Am Soc Nephrol. 2007;18:p.599.
6. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. In: Am J Kidney Dis. 1988; 11:p.449.
7. de Groot K, Jayne D, Tesar V, Savage C. EUVAS investigators: Randomised controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis. In: Kidney Blood Press Res. 2005; 28:p.103.
8. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. In: Arthritis Rheum 2005; 52:p.2461-2469.
9. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. In: J Am SocNephrol. 2007; 18(7):p.2189-97.
10. Dewan D, Gulati S, Sharma RKet al. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. In: Pediatr Nephrol. 2008;23: p.389-394.
11. Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Japanese Society for Pediatric Nephrology. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. In: J. Am Soc Nephrol.2001; 12: p.1493-1500.
12. Hotta O, Ishida A, Kimura T, et al. Improvements in treatment strategies for patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated rapidly progressive glomerulonephritis. In: TherApher Dial. 2006;10(5):p.390-395.
13. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. In: Nephron Clin Pract. 2006;102: p.35-42.
14. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. In: N Engl J Med. 2003; 349:p.36-44.

15. Joy MS,Hogan SL,Jennette JS et al. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. In: Nephrol. Dial. Transpl. 2005; 20:p.2725-2732.
16. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al. On behalf of the European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. In: Am Soc Nephrol. 2007;18:p.2180-2188.
17. Jennette, JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. In: Kidney Int. 2003; 63:p.1164-1177.
18. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. In: Kidney Int 1999; 70:p.33-40.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. In: Kidney Int Suppl 2012; 2: p.209.
20. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. In: Arthritis Rheum. 2005; 52:p.262-268.
21. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. In: Ann Intern Med. 2001; 134:p.1033-1042.
22. Morgan MD, Lorraine HL, Julie WJ, Savage C. Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis. In: Am Soc Nephrol. 2006; 17:p.1224-1234.
23. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulo-nephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? In: Clin Nephrol. 2005; 63:p.375-380.
24. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineu-trophil cytoplasmic antibody testing. In: Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:p.9-17.
25. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. E.al. Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases. In: Am J Nephrol. 1992; 12:p.155-161.
26. Tam FWK. Current pharmacotherapy for the treatment of crescentic glomerulonephritis. In: Exper Opin Investig Drugs. 2006; 15:p.1353-1369
27. Ursea N. Tratat de nefrologie, ediția 2, Artprint, București, 2006, 1374 p.

Capitolul VIII

1. Abuelo JG, Esparza AR, Matarese RA, et al. Crescentic IgA nephropathy. In: Medicine (Baltimore) 1984; 63(6):p.396-406.
2. Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillairc d'IgA-IgG. In: Urol Nephrol (Paris) 1968; 74:p.694-695.
3. Beerman J, Novak J, Wyatt R J., et al The genetics of IgA nephropathy. In: Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2007; 3(6):p.325-338.
4. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol. 2011;22: p.752.
5. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol., 2012; 23:p.1579.
6. Cattran DC, Coppo R, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. In: Kidney Int 2009; 76:p.534.
7. Cattran DC. Is proteinuria reduction by angiotensin-converting enzyme inhibition enough to prove its role in renal protection in IgA nephropathy? In: J Am Soc Nephrol. 2007; 18:p.1633.
8. Chan LY, Leung JC, Tsang AW, et al. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy. In: Kidney Int 2005; 67(2):p.602-612.
9. Conley ME, Cooper MD, Michael AF. Selective deposition of immunoglobulin Al in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus. In: Clin Invest. 1980; 66(6):p.1432-1436.
10. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. In: J Nephrol. 2005; 18:p.503.
11. Coppo R, Troyanov S, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. In: Kidney Int 2010; 77:p.921-927
12. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. In: Am J Kidney Dis. 2000; 36:p.227.
13. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. In: Semin Nephrol 2004; 24:p.225.

14. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). In: Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:p.715.
15. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. In: Kidney Int. 2011; 79:p.643.
16. Floege J, Eitner F. Combined immunosuppression in high-risk patients with IgA nephropathy? In: J Am Soc Nephrol. 2010; 21: p.1604.
17. Fogo AB, Alpers CE, D D'Agati V. FSGS lesions in IgA nephropathy. In: Kidney international. 2011; 80(3):p.319.
18. Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, et.al. Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. In: Kidney Int 1993; 44(5):p.959-966.
19. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:p.1301.
20. Kang SH, Choi SR, Park HS, et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. In: Nephrology Dialysis Transplantation . 2012; 27(1):p.252-258.
21. Kashem A, Endoh M, Nomoto Y,et al.. Fc alpha R expression on polymorphonuclear leukocyte and superoxide generation in IgA nephropathy. In: Kidney Int. 1994; 45 (3):p.868-875.
22. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. In: Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:p.1546.
23. Kazi J, Mubarak M. IgA nephropathy. In: J Coll Physicians Surg Pak. 2010; 20 (12):p.779–80.
24. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. In: Kidney Int Suppl. 2012; 2:p.209.
25. Lai KN, Chan LY, Leung JC. Mechanisms of tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. In: Kidney Int Suppl 2005; (94):p.110-115.
26. Lai KN, Tang SC, Guh JY, et al. Polymeric IgAl from patients with IgA nephropathy upregulates transforming growth factor-beta synthesis and signal transduction in human mesangial cells via the renin-angiotensin system. In: Am Soc Nephrol 2003; 14(12):p.3127-3137.

27. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. In: Kidney Int. 2002; 61 (4): p.1475-1485.
28. Li PK, Kwan BC, Chow KM, et al. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. In: Am J Med 2013; 126: p. 162.
29. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol. 2012; 23:p.1108.
30. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. In: Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:p.3694.
31. Moriyama T, Nakayama K, Iwasaki C, et al. Severity of nephrotic IgA nephropathy according to the Oxford classification. In: Int Urol Nephrol. 2012; 44(4):p.1177-1184.
32. Mubarak M. IgA nephropathy: an update on pathogenesis and classification. In: JCPSP. 2011; 21(4)
33. Niemir ZI, Stein H, Noronha IL, et al. PDGF and TGF-beta contribuie to the natural course of human IgA glomerulonephritis. In: Kidney Int. 1995; 48(5): p.1530-1541.
34. Noguchi K, Yoshikawa N, Ito-Kariya S, et al. Activated mesangial cells produce vascular permeability factor in early-stage mesangial proliferative glomerulonephritis. In: J Am Soc Nephrol 1998; 9(10): p.1815-1825.
35. Park JM, Won SC, Shin JI, et al. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. In: Pediatr Nephrol. 2011; 26:p.411.
36. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol. 2010; 21:p.1783.
37. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. In: J Am Soc Nephrol. 2007; 18:p.3177.
38. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD003962.
39. Rodicio JL. Idiopathic IgA nephropathy. In: Kidney Int 1984; 25(4): p.717-729.
40. Sehic AM, Gaber LW, Roy S, et.al. Increased recognition of IgA

nephropathy in African- American children. In: Pediatr Nephrol. 1997; 11(4):p.435-437.
41. Shi SF, Wang SX, Jiang L, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therape-utic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:p.2175.
42. Stad RK, Bruijn JA, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. An acute model for IgA-mediated glomerular inflammation in rats induced by monoclonal polymeric rat IgA antibodies. In: Clin Exp Immunol. 1993; 92(3):p.514-521.
43. Stein-Oakley AN, Maguire JA, Dowling J, et al.,Altered expression of fibrogenic growth factors in IgA nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis. In: Kidney Int. 1997; 51(1): p.195-204.
44. Tang S, Leung JC, Tsang AW, et al.,Transferrin up-regulates chemo-kine synthesis by human proximal tubular epithelial cells: implication on mechanism of tubuloglomerular communication in glomeru-lopathic proteinura. In: Kidney Int. 2002; 61(5): p.1655-1665.
45. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolatemofetil treatment in IgA nephropathy. In: Kidney Int. 2010; 77:p.543.
46. Taniguchi Y, Yorioka N, Masaki T, et al.,Localization of trans-forming growth factors betal and beta 2 and epidermal growth factor in IgA nephropathy. In: Scand Urol Nephrol. 1999; 33(4):p.243-247.
47. Tipu HN, Ahmed TA, Bashir MM. Clinical, Histopathological and Immunofluo-rescent Findings of IgA Nephropathy. In: Ir.J.Imunol. 2011; 8(2):p.104-110.
48. Ursea N. Tratat de nefrologie, ediția 2, Artprint, București, 2006; 1374 p.
49. Wang Y, Chen J, Wang Y, et al. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. In: Nephrol Dial Transplant. 2011; 26:p.1923.
50. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. In: Am Soc Nephrol. 2005; 16(10):p.2941-2952.
51. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. In: N Engl J Med. 2013; 368:p.2402.
52. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe

childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1:p.511.
53. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, et al. In situ expression of cytokines in IgA nephritis. In: Kidney Int. 1993; 44(4):p.825-833.
54. Zand L, Fervenza FC. Does tonsillectomy have a role in the treatment of patients with immunoglobulin A nephropathy? In: Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:p.1456.